

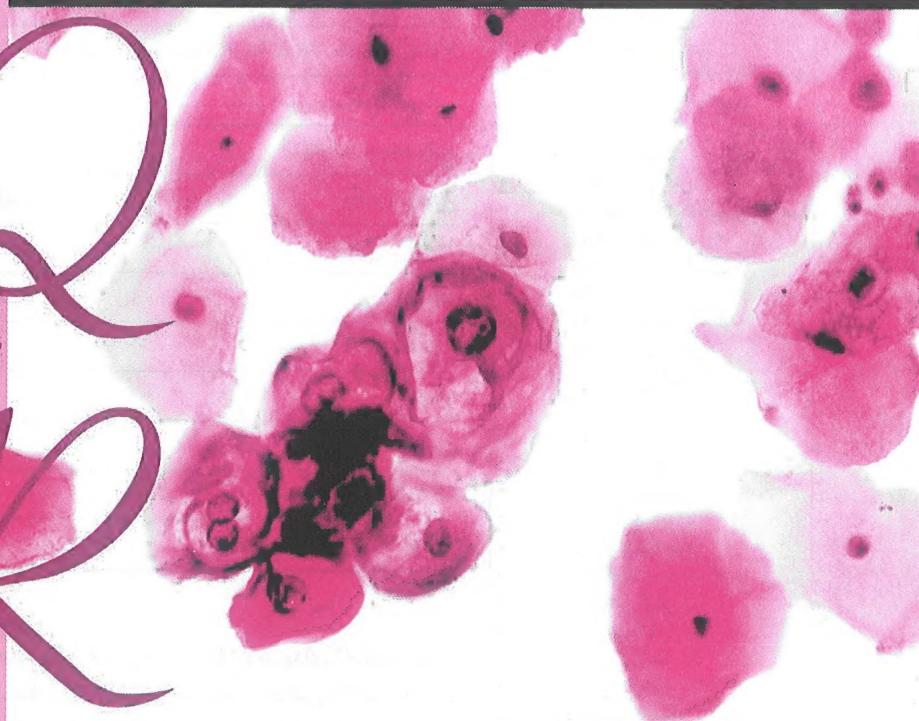
# آسیب‌شناسی عمومی

پایه



دیسمبر ۱۴۰۷

Q  
Quick  
R  
Reference



ترجمه و تلغیص:  
دکتر امین رضوانی همدانی  
بورد تخصصی آسیب‌شناسی

رسانه ای همدانی، امین، ۱۳۰۸ -	رسانه ای همدانی، امین، ۱۳۰۸ -
اسپیشنسی پایه عمومی رابینز ۱۸/۲ ترجمه و تلخیص امین رضوانی همدانی.	عنوان و نام پدیدار
نووان: اندیشه رفیع، ۱۳۹۷ -	مشخصات نشر
۱۳۰۸: معرف (زیکی)، جدول (زیکی)، نمودار (زیکی).	مشخصات ظاهری
فیبا: ۹۷۸-۹۶۴-۹۸۷-۸۵۶-۰	شایع
کتاب حاضر برگرفته از کتاب "Robbins basic pathology, 10th, ed, c 2017" تالیف وینی کومار، ابول، ک، عیاض، جانسی اسدراس.	وضعیت فوریت نووسی
اصول پاتولوژی عمومی.	پاداشر
اسپیشنسی Pathology	عنوان دیگر
کومار، وینی، ۱۳۹۷ -	موضوع
Kumar, Vinay	شناسه افروزه
عیاض، ابول، ک.	شناسه افروزه
Abbas, Abul K	شناسه افروزه
اسدراس، جان، س.	شناسه افروزه
Aster, Jon C	شناسه افروزه
رابینز، اسنتیل نووارد، ۱۹۱۵ - م. اصول پاتولوژی عمومی	شناسه افروزه
RB11/۱۳۹۷	رده بندی نگاره
۱۳۹۷-۷	رده بندی دروی
۰۷۷۳۳۲۴	شماره کتابشناسی ملی

## اندیشه رفیع ناشر کتب علوم پزشکی



<b>نامندگی های فروش:</b>	
• <b>بلل</b>	کتابخانه اندیشه
• <b>مشهد</b>	کتابخانه اندیشه مجدد اش
• <b>تبریز</b>	کتابخانه اندیشه رفیع
• <b>شیرواز</b>	کتابخانه اندیشه نورادش
• <b>کرمان</b>	کتابخانه اندیشه پایپرس
• <b>اروویه</b>	کتابخانه شهر کتاب پزشکی
• <b>اربدیل</b>	کتابخانه خیام
• <b>اهواز</b>	کتابخانه اندیشه رشد
• <b>خرم اباد</b>	کتابخانه شر و قلم
• <b>راهنم</b>	کتابخانه اطباء
• <b>گرگان</b>	کتابخانه اندیشه جلالی
• <b>قم</b>	کتابخانه فناوری فناور اندیشه
• <b>شهرکرد</b>	کتابخانه کالج
• <b>قزوین</b>	کتابخانه حکیم
• <b>کاشان</b>	خانه کتاب (سازی و کتابخانه اندیشه)
• <b>همدان</b>	کتابخانه اندیشه
• <b>یاسوج</b>	خانه کتاب
• <b>یزد</b>	کتابخانه آرمان
• <b>اصفهان</b>	کتابخانه کیا
• <b>ایلام</b>	کتابخانه پارسا
• <b>کرمانشاه</b>	کتابخانه دانشمند
• <b>زنجان</b>	کتابخانه کسری
• <b>رشت</b>	کتابخانه مژده
• <b>بروجرد</b>	کتابخانه ولایت
• <b>چهرم</b>	کتابخانه کلیه کتاب
• <b>سنندج</b>	کتابخانه دانشمند
• <b>ساری</b>	کتابخانه اندیشه

خلاصه آسپیشنسی پایه رابینز (عمومی) ۲۰۱۸

Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jan C. Aster

دکتر امین رضوانی همدانی

انتشارات اندیشه رفیع

محمد بهمنی

اول - ۱۳۹۷

۱۰۰۰ جلد

ندای دانش

منصور

افشین

۹۷۸-۹۶۴-۹۸۷-۸۵۶-۰

۳۵۰۰۰ تومان

نام کتاب:

تألیف:

ترجمه و تلخیص:

ناشر:

حروفچینی و صفحه آرایی:

نوبت چاپ:

تیراز:

لیتوگرافی:

چاپ:

صحافی:

شابک:

بهای:

دفتر مرکزی: اندیشه رفیع

خیابان انقلاب - خیابان ۱۲ فروردین - خیابان شهدای ژاندارمری -

مقابل اداره پست - ساختمان ۱۲۶ - طبقه دوم تلفکس: ۶۶۹۵۰۳۹۳

تلفن: ۶۶۹۷۰۵۱۸ - ۶۶۹۷۰۵۱۷ - ۶۶۹۷۱۴۱۴



## مقدمه مترجم

بسمه تعالیٰ

کتاب آسیب‌شناسی پایه رابینز یکی از مهم‌ترین کتاب‌ها در زمینه پاتولوژی و علوم پایه پزشکی است که سال‌هاست به عنوان منبع آزمون‌های جامع و امتحانات دانشجویان رشته‌های مختلف گروه پزشکی و پیراپزشکی تدریس می‌شود. در ویرایش سال ۲۰۱۸ این کتاب مطالب زیاد و جدیدی در مورد اصول پاتولوژی و ژنتیک بیماری‌ها افزوده شده است.

با توجه به استقبال از ترجمه کامل این کتاب، به همت انتشارات اندیشه رفیع تصحیم بر آن شد که کتاب به صورت قابل فهم و روان و قابل استفاده برای امتحانات دانشجویان خلاصه گردد. تلاش شده در این مجموعه کلیه مطالب اصلی و نکات کاربردی و مهم کتاب به صورت مناسب جمع‌آوری شود. امیدوارم کتاب حاضر مورد استفاده دانشجویان و علاقمندان قرار گیرد.

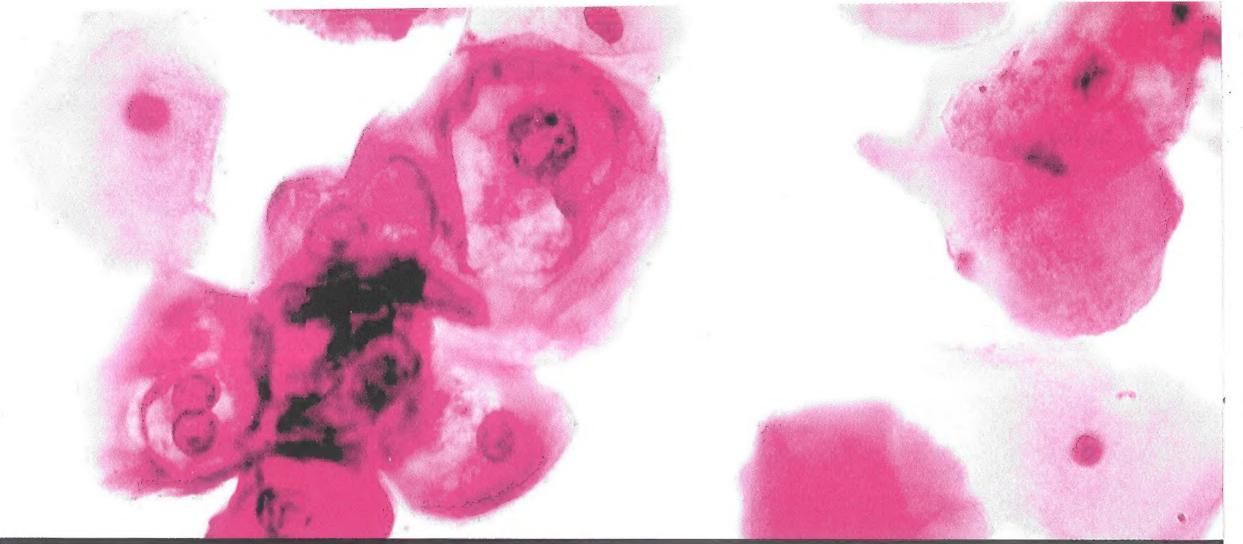
در پایان از زحمات انتشارات اندیشه رفیع و همچنین برادر ارجمند آقای ارشاد رضوانی که در تهییه و تدوین این مجموعه مرا یاری کردند سپاسگزارم.

۹۷ پاییز

دکتر امین رضوانی همدانی

Amin\_Rez@yahoo.com





## فهرست

فصل ۱ - سلول به عنوان واحد سلامت و بیماری	۹
فصل ۲ - آسیب سلول، مرگ سلول و سازگاری	۲۶
فصل ۳ - التهاب و ترمیم	۴۲
فصل ۴ - اختلالات همودینامیک، ترومبوآمبولی و شوک	۷۰
فصل ۵ - بیماری‌های سیستم ایمنی	۸۶
فصل ۶ - نئوپلازی	۱۳۴
فصل ۷ - بیماری‌های ژنتیکی و کودکان	۱۶۶
فصل ۸ - بیماری‌های محیطی و تغذیه‌ای	۲۰۳
فصل ۹ - آسیب‌شناسی عمومی بیماری‌های عفونی	۲۳۰



## فصل

### ۱

# سلول به عنوان واحد سلامت و بیماری

دو نوع تغییرات عمده در DNA انسان عبارتند از:

۱. پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) یعنی تغییرات در جایگاه یک نوکلئوتید منفرد که همیشه دو آلی هستند (مثل T یا A)

ویژگی‌های اصلی اینها عبارتند از:

- در سراسر ژنوم (اگرورن-ایترورون-نواحی بین ژنی) رخ می‌دهند.
- ۱٪ آنها در نواحی غیرکد کننده ایجاد می‌شوند و می‌توانند بیان ژن را تغییر دهند.
- ممکن است SNP‌ها خنثی باشند که اثری روی عملکرد ژن ندارند.
- ممکن است به عنوان نشانگر در مجاورت با یک ژن عامل بیماری باشند و به این حالت پیوستگی نامتعادل گفته می‌شود.
- اثر SNP‌ها در ایجاد بیماری ضعیف است.

۲. تفاوت در تعداد کپی (CNV) به معنای تغییرات ژنتیکی هستند که از دنباله‌های بزرگ پیوسته DNA تشکیل شده‌اند، طول آنها از ۱۰۰۰ جفت تا میلیون‌ها جفت متغیر است. برخی از آنها دو آلی هستند. برخی دارای آل‌های متعدد هستند. ۵۰٪ از CNV‌ها توالی کدکننده ژن را دربر می‌گیرند.

## ساختار هیستون

سلول‌های مختلف بدن عملکرد و ساختار متفاوتی دارند که ناشی از تغییرات بیان ژن می‌باشد. این تفاوت توسط تغییرات

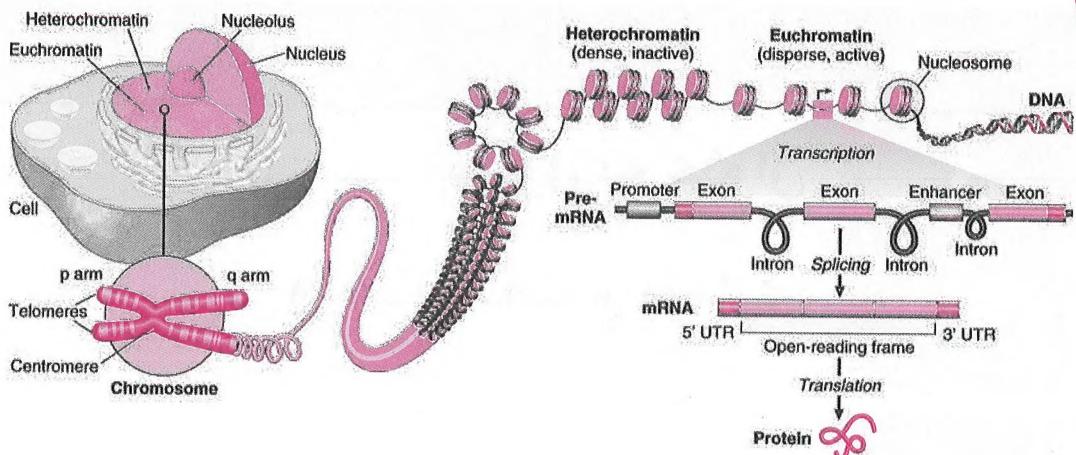
از آنجاکه اختلالات سلولی ریشه در تغییرات مولکولی دارند لذا اساس پاتولوژی، فهم اختلالات سلول و مولکول است.

## ژنوم غیر کد کننده

ژنوم انسان حاوی  $\frac{3}{2}$  میلیارد جفت باز DNA است که فقط حدود ۲۰،۰۰۰ ژن کد کننده پروتئین هستند (۱۵٪). تفاوت سلول انسانی با بقیه موجودات در مابقی ژنوم (۹۸٪) آن است که غیر کد کننده می‌باشند. این نواحی غیر کد کننده ژنوم ماده تاریک ژنوم نیز نام دارند. این نواحی به تنظیم بیان ژن‌ها می‌پردازند (برنامه‌ریزی ساختاری). دسته‌های اصلی ژنوم غیر کدکننده عبارتند از:

۱. نواحی پرومотор (پیش‌برنده) و enhancer (تقویت کننده)
۲. جایگاه‌های اتصال برای پروتئین‌ها که ساختارهای کروماتینی را تنظیم می‌کنند.
۳. RNA‌های تنظیمی غیر کدکننده که به صورت RNA میکرو RNA و RNA طویل غیر کد کننده می‌باشند.
۴. عناصر ژنتیکی متحرک (مثل ترانس‌پوزون‌ها) حدود  $\frac{1}{3}$  ژنوم انسان هستند (ژنوم جهنده) که سازمان دهی کروماتین را انجام می‌دهند.
۵. نواحی ساختاری خاص DNA شامل تلومرها (انتهای کروموزوم) و سانترومرها (افسار کروموزوم).

بسیاری از تفاوت‌های ژنتیکی بین انسان‌ها (پلی‌مورفیسم) با نواحی غیر کدکننده ارتباط دارند. بنابراین تفاوت‌های فردی تنها در کمتر از ۰.۵٪ DNA کد می‌شود.



**شکل ۱-۱. سازمان یابی DNA هسته‌ای.** در سطح میکروسکوپ نوری، ماده ژنتیکی هسته به صورت پراکنده (بیکروماتین که از نظر رونویسی فعال است) یا کاملاً متراکم (هتروکروماتین که از نظر رونویسی غیرفعال است) قرار می‌گیرد. کروماتین می‌تواند به صورت مکانیکی به غشاء هسته متصل باشد، لذا اختلالات غشاء هسته می‌تواند رونویسی را تحت تأثیر قرار دهد. کروموزوم‌ها (همان‌طور که نشان داده شده‌اند) تنها در هنگام تقسیم سلول با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده‌اند. کروموزوم‌ها در هنگام میتوز به صورت کروماتیدهای جفتی در می‌آیند که در سانترومر بهم متصل شده‌اند. سانترومرها به عنوان محلی برای تشکیل کمپلکس پروتئینی کینتکتوکور<sup>۱</sup> عمل می‌کنند که جداساندن کروموزوم‌ها را در متاباکراس تنظیم می‌نماید. تاومرها توالی‌های نوکلئوتیدی تکراری هستند که انتهای‌های کرومایتیدهای کروموزوم‌ها از انتهای‌های نوکلئوتیدی تکراری هستند. کروماتیدهای دارای بازوهای کوتاه ("P" Petite) و بلند ("Q" حرف بعدی در الفبا) هستند. طرح نواربندی (banding) مشخصه کروماتیدهای به محتوای نسبی GC نسبت داده می‌شود (محتوای GC در باندهای نسبت به نواحی بین باندی کمتر است). ژن‌ها تمايل دارند در نواحی بین باندی مستقر شوند. هر رشته کروماتین از مجموعه نوکلئوتوزوم‌ها تشکیل شده است - که شامل DNA پیچیده به دور هسته‌های هیستونی اکتاویریک هستند. نوکلئوتوزوم‌ها توسط پیوند دهنده‌های DNA به هم وصل شده‌اند. پیش‌برندهای<sup>۲</sup> نواحی غیرکدکننده DNA هستند که رونویسی ژن را آغاز می‌کنند. آنها روی همان رشته ژن مربوطه و در بالا دست آن قرار گرفته‌اند. تقویت کننده‌ها<sup>۳</sup> عناصر تنظیم کننده‌ای هستند که می‌توانند بیان ژن را از فاصله‌ای در حد ۱۰۰ KB یا بیشتر تنظیم نمایند. آنها این عمل را با ایجاد حلقه بازگشته روی ساخته شود. علاوه بر تقویت کننده‌ها، پیش‌برندهای و توالی‌های mRNA<sup>۴</sup> (که ممکن است نقش تنظیمی داشته باشند) آغازگر و فراخوانی عوامل دیگر که برای بیان گونه‌های پیش- mRNA لازمند انجام می‌دهد. توالی‌های اینترنونی متعاقباً بریده شده و از پیش- mRNA خارج می‌شوند تا پیغام نهایی شامل اگزون‌ها (که به پروتئین ترجمه می‌شوند) و نواحی غیرقابل ترجمه می‌شوند و نواحی<sup>۵</sup> (UTR) (که ممکن است نقش تنظیمی داشته باشند) ساخته شود. علاوه بر تقویت کننده‌ها، پیش‌برندهای و توالی‌های UTR، عناصر غیرکدکننده دیگری نیز در سراسر ژنوم یافت می‌شوند که شامل تکرارهای کوتاه، نواحی متصل شونده به عامل تنظیم کننده، RNA‌های تنظیمی غیرکدکننده و ترانس‌پوزون‌ها می‌باشند.

1. Kinetochor; 2. یونی کوچک; 3. Promoter; 4. Enhancers; 5. Untranslated region

ب) بیکروماتین دارای نمای پراکنده که از نظر رونویسی فعال است.

تنها بیکروماتین می‌تواند اجازه بیان ژن را بدهد و لذا شدیداً تحت کنترل می‌باشد.

۲- **متیلاسیون DNA** متیلاسیون سبب متراکم‌شدن و خاموش شدن ژن می‌شود. متیلاسیون توسط متیل‌ترانس‌فرازها و سایر آنزیم‌ها ایجاد می‌شود.

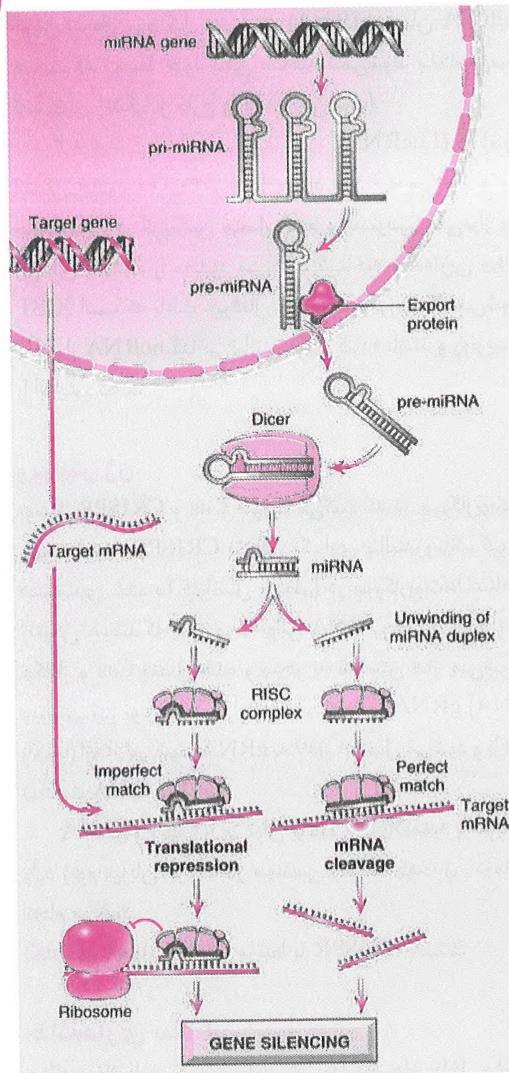
۳- **عوامل تغییر دهنده هیستون** که عبارتند از:

ای ژنتیک تنظیم می‌شود. این تغییرات اثرات زیر را دارند:

۱- **سازمان یابی کروماتین**. ژنوم انسان نوکلئوتوزوم‌هایی به طول ۱۴۷ جفت باز دارد که به دور هسته مرکزی پروتئینی به نام **هیستون** پیچیده‌اند. نوکلئوتوزوم‌ها مثل دانه تسبیح در امتداد یکدیگر هستند و کل ساختار آنها کروماتین نام دارد.

کروماتین هسته‌ای به دو شکل است:

الف) هتروکروماتین دارای نمای متراکم که از نظر رونویسی غیرفعال است.



**شکل ۱-۲** ۱. تشکیل میکرو RNA (miRNA) و نحوه عملکرد آنها در تنظیم فعالیت زن. زن miRNA ترجمه می‌شود و یک miRNA (pri-miRNA) می‌سازد که در داخل هسته فرآوری شده و پیش-۱ miRNA را تشکیل می‌دهد. پس از اینکه این پیش-۱ RNA تکرشتهای با ساختارهای حلقه سنجاق سری ۲ ثانویه است که دنباله‌ای از miRNA را تشکیل می‌کند. پس از اینکه این پیش-۱ miRNA ترجمه شده باشد، آن را باشد تکرشته از هسته خارج شد، آنرا سیتوپلاسمی داده و چندین miRNA را تولید کند. سپس دو رشته miRNA از هم جدا می‌شوند و تکرشتهای حاصل وارد مولتی پروتئین RISC می‌شوند. چفت شدن بازها بین miRNA تکرشتهای و mRNA هدف باعث می‌شود که RISC mRNA را بشکند یا ترجمه آن را مهار کند که هر دو حالت باعث خاموشی زن mRNA پس از ترجمه می‌گردد.

**الف) کمپلکس شکل‌گیری مجدد کروماتین که جایگاه نوکلئوزوم‌ها را تغییر می‌دهند.**

**ب) کمپلکس نویسنده کروماتین** بیش از ۷۰ نوع تغییر کووالان در هیستون‌ها ایجاد می‌کند که نشانه (mark) نام دارد. این تغییرات شامل متیلاسیون، استیلاسیون، فسفویلاسیون اسیدهای آمینه هستند.

متیلاسیون اسیدهای آمینه لیزین توسط استیل ترانسفراز باعث سازی با مهار رونویسی می‌شود.

- استیلاسیون لیزین باعث بازشدن کروماتین و رونویسی می‌شود.

- داستیلازها بر عکس باعث تراکم کروماتین می‌شوند.

- فسفویلاسیون هیستونی اسیدهای آمینه سرین، کروماتین را باز یا متراکم می‌کند و می‌تواند باعث افزایش یا کاهش رونویسی شود.

**ج) نشانه‌های روی هیستون توسط پاککن‌های کروماتین** قابل برگشت هستند. پروتئین‌های دیگری به نام **خواننده کروماتین** باعث تنظیم بیان زن می‌شوند.

**نکته:** تغییرات اپیژنیک برخلاف تغییرات ژنیک قابل برگشت هستند.

## میکرو RNA و RNA طولی غیر کدکننده

این RNA‌ها تنظیم کننده زن هستند. این RNA‌ها کد می‌شوند و لی ترجمه نمی‌گردند.

**۱- میکرو RNA (miRNA)**، RNA‌های کوتاهی طور متوسط ۲۲ نوکلئوتیدی هستند که ترجمه mRNA هدف به پروتئین را تنظیم می‌کنند. خاموش شدن بیان زن پیش از رونویسی توسط miRNA مکانیسم اساسی تنظیم زن است. ژنوم انسان حاوی حدود ۶۰۰۰ زن miRNA است. که هر miRNA چندین زن را تنظیم می‌کند. رونویسی زن miRNA یک miRNA اولیه ایجاد می‌کند که توسط آنزیم دایسر برش داده می‌شود. در نتیجه miRNA بالغ حاصل می‌شود که با کمپلکس خاموش کننده مرتبط با RNA (RISC) متصل می‌شود. در نتیجه mRNA شکسته شده و ترجمه نمی‌شود.

**نکته:** RNA‌های کوچک مداخله‌گر (SIRNA) توالی‌های کوتاهی هستند که وارد سلول شده و به آنزیم دایسر متصل می‌شوند و با RISC واکنش می‌دهند. SIRNA به صورت آزمایشگاهی ساخته می‌شوند و به عنوان درمانی برای خاموش

متصل می‌شوند.

۲- **لیزوزوم‌ها** حاوی آنزیم هستند که پروتئین‌ها، پیده‌ها، پلی‌ساکاریدها و اسیدهای نوکلئیک را هضم می‌کنند و میکروب را نیز تجزیه می‌کنند.

۳- **پراکسی‌زم‌ها** حاوی کاتالاز - پراکسیداز و آنزیم‌های اکسیداتیو هستند و نقش اصلی در تخریب اسیدهای چرب زنجیره بلند دارند و باعث تولید  $H_2O_2$  می‌شوند.

**وزیکول‌های اندوزوومی** مواد وارد شده به سلول را به جایگاه خاصی حمل می‌کنند یا مواد تازه تولید شده را به سطح سلول می‌برند. حرکت مواد در سلول توسط اسکلت سلولی تنظیم می‌شود. اسکلت سلولی شکل سلول و قطبیت سلول را نیز فراهم می‌کند، به خصوص در سلول‌های اپی‌تیال که دارای یک غشاء رأسی و یک دیواره بازولترال (قاعده جانبی) هستند. اصلی‌ترین منشأ انرژی سلول است که عمدتاً در ATP میتوکندری‌ها و از طریق فسفویلاسیون اکسیداتیو تولید می‌شود. میتوکندری‌ها حامل واسطه‌های کاتابولیسم سلولی نیز هستند و محل تولید ماکرومولکول‌های خاصی (مثل هیم) و همچنین آغازگر آپوپتوز می‌باشند.

**نکته:** در فرآیند تقسیم سلول، ارگانل‌ها نیز باید صورت مساوی تقسیم شوند (بیوژنر ارگانل).

**نکته:** کاتابولیسم نهایی اجزای فرسوده در لیزوزوم انجام می‌شود.

### غشاء پلاسمایی

حاوی مایعی دو لایه از فسفولیپیدها هستند که سر آبدوست آنها به سمت محیط خارج قرار دارند و دم لیپیدی آب‌گریز آنها به صورت سدی مانع از انتشار غیرفعال مولکول‌های بزرگ یا باردار می‌شوند. پراکنده‌ی فسفولیپیدهای غشایی غیرقرینه است. انواع فسفولیپیدهای مهم عبارتند از:

۱- فسفاتیدیل اینوزیتول در بخش داخلی غشاء است و به عنوان داریست الکترواستاتیک پروتئین‌های داخل سلول عمل می‌کند. همچنین باعث انتقال سیگنال‌های ثانویه می‌شود.

۲- فسفاتیدیل سرین در سمت داخلی غشاء بار منفی ایجاد می‌کند و در تعادل الکترواستاتیک بین پروتئین‌ها نقش دارد. در هنگام آپوپتوز این ماده به سمت خارج غشاء حمل می‌شود و سلول‌های فاگوسیت را به سمت خود می‌کشد.

**نکته:** فسفاتیدیل سرین کوفاکتور برای پلاکت‌ها است.

۳- گلیکولیپیدها و اسفنگومیلین روز سطح خارج غشاء

کردن سلطان به کار می‌روند. (SIRNA) همان miRNA هستند که توسط خود بدن ساخته نمی‌شوند بلکه توسط دستکاری ژنتیک از خارج وارد بدن می‌شوند.

۲- **طویل غیر کدکننده (LncRNA)** در ژنوم انسان حدود ۳۰,۰۰۰ از آنها وجود دارد که می‌توانند به جایگاه‌هایی در کروماتین متصل شده و دسترسی پلی‌مراز به ژن‌های کدکننده را محدود می‌کنند. شناخته شده‌ترین مثال XIST است که باعث غیرفعال شدن کروموزوم X می‌شود. برخی از LncRNA‌ها می‌توانند تقویت کننده باشند و رونویسی را افزایش دهند.

### ویرایش ژن

توسط CRISPR و Cas صورت می‌گیرد که در پروکاریوت‌ها وجود دارند. CRISPR (توالی تکراری پالیندرومیک کوتاه دسته‌بندی شده با فواصل منظم) در پروکاریوت‌ها عناصر ژنتیکی هستند که به صورت توالی RNA رونویسی شده و به نوکلئاز و Cas متصل شده و منجر به شکستن فاژ می‌شوند. RNA ویرایش ژن توسط این فرآیند با استفاده از gRNA راهنمای انجام می‌شود. Cas9 به gRNA متصل می‌شود و باعث شکست DNA می‌شود.

وارد ژنوم می‌زیان کرد که در مهندسی ژنتیک جهت ژن درمانی انجام می‌شود.

**نکته:** Cas همان ژن‌های مرتبط با CRISPR هستند.

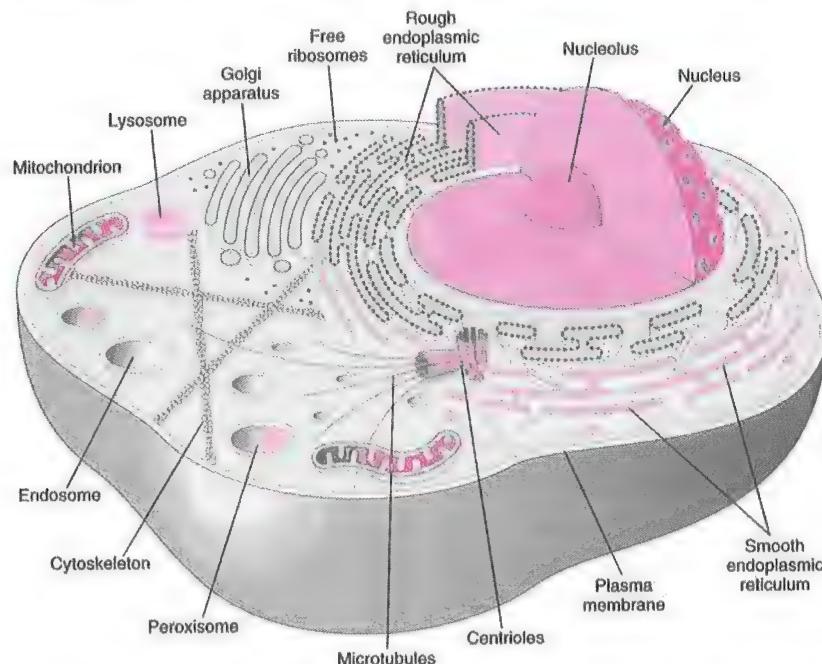
### خانه‌داری سلولی

عملکرد خانه‌داری طبیعی سلولی توسط ارگانل‌های داخل سلولی دارای غشا انجام می‌شود. پروتئین‌های تازه ساخته شده غشاء سلول در شبکه اندوپلاسمیک خشن (RER) تولید شده و در دستگاه گلزاری ذخیره می‌شوند و به غشاء پلاسمایی می‌روند. پروتئین‌هایی که هدفشان سیتوزول است در ریبوزوم تولید می‌شوند. شبکه اندوپلاسمیک صاف (SER) در گنادها و کبد فراوان هستند و تولید استرئید و لیپوپروتئین می‌کنند و داروها را به مولکول‌های قابل حل در آب تبدیل می‌کنند. سلول‌ها انواع مختلف مولکول‌ها را اندوسیتوز می‌کنند و آنها را تخریب می‌کنند که تخریب از سه راه صورت می‌گیرد:

۱- **پروتئازوم‌ها** کمپلکس‌های نابود کننده پروتئین‌های MHC-I می‌کنند که به MHC-I پیتید آزاد می‌کنند که به

## Relative volumes of intracellular organelles (hepatocyte)

Compartment	% total volume	number/cell	role in the cell
Cytosol	54%	1	metabolism, transport, protein translation
Mitochondria	22%	1700	energy generation, apoptosis
Rough ER	9%	1*	synthesis of membrane and secreted proteins
Smooth ER, Golgi	6%	1*	protein modification, sorting, catabolism
Nucleus	6%	1	cell regulation, proliferation, DNA transcription
Endosomes	1%	200	intracellular transport and export, ingestion of extracellular substances
Lysosomes	1%	300	cellular catabolism
Peroxisomes	1%	400	very long-chain fatty acid metabolism



شکل ۱-۳. اجزاء ساب سلول اصلی در سلول. جدول، تعداد ارگانل های مختلف در یک هپاتو سیت معمول و حجم آنها در داخل سلول را نشان می دهد.

۱ - اکثر پروتئین ها عرض غشایی (سراسری) هستند یعنی در عرض غشاء قرار دارند. این پروتئین ها دارای بار مشت هستند که با پروتئین های بار منفی فسفولیپیدهای غشایی متصل می شوند.

۲ - پروتئین ها ممکن است در سینتوزول ساخته شوند و پس از ترجمه به گروههای پرنیل (مثل فارنسیل مرتبط با کلسترول) یا اسیدهای چرب (مثل اسید پالمئیک یا اسید میریستیک) متصل شوند و به سمت داخل غشاء پلاسمایی متصل شوند.

۳ - اتصال به غشاء از طریق قلابهای گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول روی سطح خارجی غشاء سلول

۴ - پروتئین های خارج سلولی به صورت غیرکووالان به پروتئین های عرض غشایی متصل می شوند.

هستند. این مواد در تعاملات سلول ها با هم و سلول با ماتریکس خارج سلولی و فراخوانی سلول های التهابی و ارتباط اسپرم - تخمک نقش دارند.

**نکته:** برخی از اجزاء غشاء به صورت خاص با غشاء دو لایه ارتباط هستند و محدوده هایی به نام محدوده لیپیدی ایجاد می کنند که این محل ها در تعامل پروتئین ها و سلول ها با هم ارتباط دارند.

اعمال غشاء پلاسمایی عبارتند از:

۱ - نقل و انتقال یون ها و متابولیت ها

۲ - برداشت ماکرومولکول ها به صورت مایع و با واسطه گیرنده

۳ - تعاملات سلول - لیگاند

۴ - تعامل سلول - ماتریکس و سلول - سلول

پروتئین های به ۴ روش با غشاء پلاسمایی تعامل دارند.

ATP آزهای غشایی تبادل کننده یون باعث خروج فعال یون‌ها از سلول می‌شوند تا مانع از ورود اسموتیک آب به سلول شوند. اختلال در این کانال‌ها سبب تجمع آب در سلول و تورم اسمزی می‌شود.

**نکته مهم:** بیشتر آنژیم‌های سیتوزول در  $pH = ۴/۷$  کار می‌کنند. ولی آنژیم‌های لیزوزوم‌ها در  $pH = ۵$  و کمتر کار می‌کنند.

### برداشت فاز مایع با واسطه گیرنده

برداشت مایعات و ماکرومولکول‌ها توسط سلول **اندوسیتوز** نام دارد.

مولکول‌های کوچک خاص مثل ویتامین‌ها با ایجاد فرورفتگی‌های غشاء به نام **کاوتولا** برداشت می‌شوند. برداشت مولکول‌های بزرگ توسط اتصال به گیرنده‌های خاص انجام می‌شود، ورود به داخل سلول از طریق فرورفتگی غشایی به نام پروتئین کلاترین انجام می‌شود. خروج مولکول‌های بزرگ از سلول **اگزوسیتوز** نام دارد،

مثل خروج پروتئین‌های سلولی و زیکول‌ها

**ترانس‌سیتوز** حرکت وزیکول‌های اندوسیتوز شده بین قسمت رأس و قاعده‌ای سلول است که در این فرآیند پروتئین‌های دست‌نخورده از عرض سد اپی‌تیال عبور می‌کنند (مثل آنتی‌بادی دریافت شده از شیر مادر در عرض اپی‌تیال عبور) و یا انتقال سریع حجم بالای مواد حل شدنی.

### انواع اندوسیتوز

#### ۱- اندوسیتوز با واسطه کاوتولا

کاوتولا فرورفتگی‌های فاقد پوشش غشاء پلاسمایی هستند که با مولکول‌های متصل به SRC، CAMP، GPI، کینازهای SRC و گیرنده فولات در ارتباطند. کاوتولین پروتئین اصلی کاوتولا است. ورود کاوتولا و مواد همراه آن پوتوسیتوز نام دارد (چرخش سلولی).

**نکته مهم:** کاوتولا در اتصال فولات نقش دارد و از طریق وارد کردن انتگرین‌ها در تنظیم پیام‌رسانی عرض غشاء و چسبندگی سلول نقش دارد.

**نکته مهم:** جهش در کاوتولین با دیستروفی عضلانی و اختلالات الکتریکی قلب مرتبط است.

#### ۲- پینوسیتوز و اندوسیتوز با واسطه گیرنده

پینوسیتوز (نوشیدن سلولی) در فاز مایع است. در این حالت

**نکته:** بسیاری از پروتئین‌های غشاء پلاسمایی به صورت کمپلکس‌های بزرگتر به هم متصل می‌شوند و ساختارهایی تشکیل می‌دهند که ۱) در شبکه اندوپلاسمیک خشن تحت نظارت چاپرون‌ها و سایتوکاین‌ها هستند، ۲) در غشاء پلاسمایی از طریق انتشار جانبی با یکدیگر همراه می‌شوند مثلاً در گیرنده سایتوکاین‌ها.

**نکته:** سمت خارج سلول غشاء پلاسمایی از کربوهیدرات‌ها پوشیده است که **گلیکوکالیکس** نام دارد و به عنوان سدی مکانیکی و همچنین عامل ارتباط سلول‌ها عمل می‌کنند.

### انتشار غیرفعال غشاء

مولکول‌های کوچک غیرقطبی مثل  $O_2$  و  $CO_2$  و مولکول‌های هیدروفوب مثل استرادیول و ویتامین D و مولکول‌های قطبی کوچک با وزن کمتر از ۷۵ دالتون مثل آب و اتانول و اوره از این روش انتقال می‌یابند. در مقابل غشاء لیپیدی مانع عبور گلوكز و بیون‌ها می‌شود.

### ناقلین و کانال‌های پروتئین

مولکول‌های قطبی بزرگتر باید توسط پروتئین‌های غشاء پلاسمایی انتقال یابند. بیون‌ها و مولکول‌های کوچک تا ۱۰۰۰ دالتون توسط کانال‌های ناقلین انتقال می‌یابند، بیون‌ها و قند و نوکلئوتیدها نیز از این روش انتقال می‌یابند.

**پروتئین‌های ناقل:** به ماده حل شدنی مخصوص خود متصل می‌شوند و آهسته عمل می‌کنند.

**پروتئین‌های کانالی:** حفراتی هیدروفیل ایجاد می‌کنند که در هنگام بازشدن امکان حرکت سریع مواد فعال شده را فراهم می‌کنند.

**انتقال غیرفعال:** توسط گرادیان غلظتی یا الکتریکی بین داخل و خارج سلول انجام می‌شود.

**انتقال فعال:** برخلاف گرادیان غلظتی غشاء و توسط پروتئین‌های ناقل انجام می‌شود. در این روش از ATP استفاده می‌شود. پروتئین‌های عامل مقاومت چند دارویی (MDR) از این روش استفاده می‌کنند (مثل مقاومت در برابر داروهای شیمی‌درمانی) و می‌توانند باعث مقاومت سلول سرطان نسبت به دارو شوند.

**اسم:** انتقال آب براساس اسمز می‌باشد. هیپرتونیسیته سبب حرکت آب به خارج سلول و هیپوتونیسیته سبب حرکت آب به داخل سلول می‌شود.

نوع می‌باشد.  
فیلامان‌های بینایی به صورت پلی‌مریزه درآمده و باعث قدرت کششی و تحمل استرس مکانیکی می‌شوند.

**نکته مهم:** لامین‌های غشاء هسته در تنظیم شکل و رونویسی ژن هسته دخیل هستند. جهش در ژن لامین سبب دیستروفی عضلانی و پرورزی‌پرای (بیماری پیری زودرس) می‌شود.  
**نکته مهم:** فیلامان‌های بینایی پروتئین اصلی مو و اپیدرم هستند.

ج) میکروتوبول‌ها به قطر ۲۵ نانومتر، متشکل از  $\alpha$  و  $\beta$  توبولین و دارای قطبیت هستند. انتهای متنی آنها در **مرکز سازمان‌دهنده میکروتوبول** (MTOC یا سنتروزوم) قرار دارد و با ساتریول‌های جفتی مرتبط است. انتهای مثبت آنها در پاسخ به محرك‌های مختلف بلند و کوتاه می‌شود.  
اعمال میکروتوبول‌ها:

- به عنوان کابل حمایتی برای پروتئین‌های مولکولی هستند و امکان حرکت وزیکول‌ها و ارگانل‌ها فراهم می‌کنند. کینزین‌ها انتقال به جلو و داینزین انتقال به عقب را انجام می‌دهند.
- حمایت مکانیکی در هنگام میتوز برای جداسدن کروماتیدها
- محور مژک‌های اولیه هستند که باعث تنظیم تکثیر می‌شوند.
- محور مژک‌های متحرک هستند (در اپی‌تیلیوم برونشیال) یا فلاژل (در اسپرم)

### ارتباط متقابل سلول به سلول

اتصالات سلول‌ها سه دسته هستند:

۱- **اتصالات انسدادی (محکم)** یک سد ممتد بین سلولی که حرکت مواد بین سلول‌ها را محدود می‌کنند. این اتصالات از **اکلودین** و **کلودین** ساخته شده‌اند. باعث حفظ قطبیت سلول متغیر می‌شوند و سدی مقاوم در برابر مواد محلول هستند.

۲- **اتصالات لگری (دسموزوم‌ها)**

- اگر محل اتصال سلول‌ها کوچک باشد **دسموزوم نقطه‌ای** (spot) نام دارد.

- اگر اتصال بین سلول و ECM باشد **همی دسموزوم** نام دارد.

نوارهای پهنه‌ی بین سلول‌ها تشکیل می‌شوند که دسموزوم

غشاء دچار فرورفتگی می‌شود تا یک وزیکول سیتوپلاسمی تشکیل شود. وزیکول‌ها پس از تخلیه به غشاء برمی‌گردند (اگزوسیتوز).

**اندوسیتوز با واسطه گیرنده** با تشکیل حفره پوشیده از پروتئین کلاترین شروع می‌شود. **کلاترین** حاوی لیگاند‌هایی است که به داخل سلول منتقل می‌شوند و یک وزیکول پوشیده از کلاترین تشکیل می‌شود. سپس پوشش وزیکول برداشته می‌شود و ساختارهای اسیدی به نام اندوزوم اولیه تشکیل می‌شوند. اندوزوم اولیه نهایتاً به اندوزوم انتهایی تبدیل می‌شود و به لیزوژوم متصل می‌گردد. اندوسیتوز با واسطه گیرنده، مکانیسم برداشت ماکرومولکول‌های خاص مثل ترانسفرین و LDL است. LDL در داخل اندوزوم به کلستروول متصل می‌شود و ترانسفرین به آهن متصل می‌شود. نقص در گیرنده LDL مسئول هیبریکلسترولمی فامیلی است.

### اسکلت سلولی

توانایی سلول در پذیرفتن شکل خاص، قطبیت، ساماندهی ارگانل‌ها توسط داربست پروتئینی اسکلت سلولی انجام می‌شود. سه دسته اصلی پروتئین‌های اسکلت سلولی عبارتند از:

(الف) میکروفیلامان‌های اکتین: با قطر ۵ تا ۹ نانومتر متشکل از پروتئین اکتین گلوبولی (G-actin) که فراوان ترین پروتئین سیتوزول است.

G اکتین‌ها به صورت غیرکووالان پلیمر می‌شوند (F-actin) و تبدیل به مارپیچ دورشتهای می‌شوند. در سلول عضلانی میوزین به اکتین متصل می‌شود و در طول آن حرکت می‌کند (اساس انتقال عضله). در سلول غیرعضلانی F اکتین باعث حرکت سلول می‌شود.

(ب) فیلامان‌های بینایی به قطر ۱۰ نانومتر شامل لامین‌های A, B و C که در ساختار هسته وجود دارند.

(ج) انواع خاص فیلامان بینایی عبارتند از:

۱- **ویمنتین** - در سلول‌های مژانشیمی (فیبروبلاست‌های اندوتیلیوم)

۲- **دسمین** که در سلول‌های عضلانی داربست می‌سازد.

۳- **نوروفیلامین** که در آکسون نورون‌ها باعث افزایش قدرت می‌شوند.

۴- **پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال** (GFAP) در سلول‌های گلیال

۵- **ستوکراتین‌ها** در سلول‌های اپی‌تیلیال که بیش از ۳۰

بیماری فیروز کیستیک ناشی از چین‌خوردگی نامناسب CF پروتئین غشایی شامل CFTR است. شایع‌ترین جهش در سبب حذف اسید آمینه فنیل‌الائین ۵۰۸ می‌شود. فقدان عملکرد CFTR سبب اختلال در انتقال کلرید و ترشحات غلیظ برونشی و عفونت مجاری هوایی می‌شود.

### (SER) ER - ۲ صاف

ناجیه بینایین RER تا وزیکول‌های انتقالی را تشکیل می‌دهد. SER در سلول‌هایی که استروئید می‌سازند (مثل گنادها یا آدرنال) یا در کبد فراوان است. تماس مداوم با ترکیباتی که توسط SER متابولیزه می‌شوند مثل فنوباریتال سبب هیپرپلازی سلول می‌شود. SER عامل جداسازی کلسیم داخل سلولی است. در سلول عضلانی SER تخصص یافته به نام شبکه سارکوپلاسمی مسئول آزادسازی دوره‌ای کلسیم است که باعث انقباض و شل‌شدن عضله می‌شود.

### دستگاه گلزاری

پروتئین و لیپیدهای ساخته شده از RER به دستگاه گلزاری می‌روند. این ارگانل پروتئین‌ها را از حالت سیس به ترانس تبدیل می‌کنند. در نتیجه الیگوساکاریدهای متصل به N اصلاح می‌شوند و الیگوساکاریدهای O افزوده می‌شوند. این گلیکوزیلاسیون در هدایت مولکول به لیزوزوم اهمیت دارد. این فرآیندها در پاکسازی سلول‌های فرسوده (مثل پلاکت‌ها و RBC‌ها) نقش دارند.

**نکته:** شبکه گلزاری سیس، پروتئین‌ها را به ER برمی‌گردند و در گلزاری نوع ترانس، پروتئین‌ها به سایر ارگانل‌ها فرستاده می‌شوند.  
**نکته مهم:** کمپلکس گلزاری در اپی‌تیلیوم ترشحی گابلت روده، اپی‌تیلیوم برونش و پلاسماسل‌ها اهمیت زیادی دارد.

### لیزوزوم‌ها

ارگانل‌های محصور به غشاء هستند که حاوی ۴۰ نوع اسید هیدرولаз مختلف می‌باشند (بهترین pH آنها در pH کمتر از ۵ است). برخی از آنزیم‌ها عبارتند از: پروتئازها، نوکلئاز، لیپازها، گلیکوزیداز، فسفاتاز و سولفاتاز. این آنزیم‌ها در ER ساخته می‌شوند و سپس با مانوز ۶ فسفات در دستگاه گلزاری ترکیب و سپس توسط وزیکول‌های گلزاری ترانس به لیزوزوم منتقل می‌شوند.

ماکرومولکول‌ها از سه روش به لیزوزوم می‌رسند:

کمرینزی نام دارند.  
 اتصالات دسموزومی بین سلول‌ها توسط کاده‌رین‌ها انجام می‌شود:  
 - در دسموزوم نقطه‌ای کاده‌رین به فیلامان بینایینی داخل سلول متصل می‌شوند.  
 - در دسموزوم کمربندی مولکول‌های چسبندگی با اکتین داخل سلولی ارتباط دارند.  
 - در همی‌دسموزوم‌ها پروتئین‌های عرض غشایی اینتگرین به فیلامان داخل سلولی متصل می‌شوند و سلول را به ECM اتصال می‌دهند. کمپلکس‌های چسبندگی کانونی در همی‌دسموزوم قرار دارند و شامل پروتئین‌هایی هستند که در مواجهه با استرس برشی (مثلًا در اندوتلیوم یا میوسیت‌ها) پیام داخل سلول ایجاد می‌کنند.

۳ - اتصالات ارتباطی (فاسلله‌ای) واسطه عبور پیام‌های شیمیایی یا الکتریکی بین سلول‌ها بوده که شامل سوراخ‌های به قطر ۱/۵ تا ۲ نانومتری (به نام کانکسون) هستند که از پروتئین‌های هگزامری به نام کانکسین ساخته می‌شوند. یون‌های قندک، اسیدهای نوکلئیک و اسید آمینه و ویتامین‌ها از این منفذ عبور می‌کنند. نفوذنیزیری تحت تأثیر کاهش pH داخل سلول یا افزایش کلسیم داخل سلولی کاهش می‌یابد. این اتصالات ارتباطی در بین میوسیت‌های قلب باعث هماهنگی ضربان قلب می‌شوند.

### بیوسنتز: شبکه اندوپلاسمی

ER محل تولید پروتئین‌های عرض غشایی و لیپیدهای مورد نیاز برای تشکیل غشاء است. ER به صورت ماریچ مشبک از لوله‌های منشعب و تیغه‌های مسطح است. ER دو نوع است:

### (RER) ER - ۱ فشن

ریبوزوم‌های متصل به غشاء روی سطح سیتوزولی RER mRNA را به پروتئین رونویسی می‌کنند. پروتئین‌ها چین‌خوردگی مناسب پیدا می‌کنند که توسط سپوندهای دی‌سولفید انجام می‌شود. جهش در این پیوند دی‌سولفید باعث بیماری‌هایی مثل هیپرکلسترولمی فامیلی می‌شود. مولکول‌های چاپرون پروتئین‌ها را در ER نگه می‌دارند. اگر چین‌خوردگی صحیح نباشد تجزیه می‌شود. تجمع پروتئین‌های دارای چین‌خوردگی نامناسب سبب پاسخ استرسی ER می‌شود (پاسخ پروتئین چین‌خوردگه یا UPR).

الکترون‌های پرانرژی حاصل به آب منتقل می‌شود. در نتیجه فرآیند اکسیداسیون، پمپ‌های پروتون،  $H^+$  را از ماتریکس مرکزی به فضای بین غشای منتقل می‌کنند و جابجا‌یار این یون‌ها سبب تولید انرژی می‌شود که تبدیل به ATP می‌شود.

**نکته:** زنجیره انتقال الکترون، الاما ATP تولید نمی‌کند، بلکه گاهی یک پروتئین غشاء داخلی به نام ترموزین (UCP-1) که در چربی قهوه‌ای زیاد است، گرادیان پروتون را به سمت تولید گرما منحرف می‌کند و باعث تولید حرارت بدون لرز می‌شود.

**نکته:** میتوکندری‌ها منبع اصلی تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و  $H_2O_2$  هستند.

فسفوریلاسیون اکسیداتیو ATP فراوان تولید می‌کند و گلوكز را به  $CO_2$  و  $H_2O$  تبدیل می‌کند و لذا هیچ سوبسترایی برای تولید پروتئین و لبید باقی نمی‌ماند. لذا سلول‌های دارای رشد سریع برداشت گلوكز و گلوتاتیون را افزایش می‌دهند و تولید ATP را از ایزی هر مولکول گلوكز کاهش می‌دهند و تولید اسید لاتکتیک می‌کنند که اثر اواربورگ (گلیکولیز هوایی) نام دارد. گلوكز و گلوتامین ترکیبات کربن‌داری می‌سازند که چرخه TCA میتوکندری را به راه می‌اندازد ولی این TCA‌ها به جای تولید ATP در تولید لبیدها و اسید نوکلئیک در پروتئین بکار می‌روند.

**نکته:** میتوکندری‌ها در هنگام مواجهه با مواد آسیب‌رسان سبب مرگ سلول می‌شوند.

### پیام‌سانی سلولی

پیام‌ها باعث تکثیر یا تمايز یا مرگ سلول می‌شوند. منشأ پیام‌ها چند گروه‌هستند:

- ۱ - پاتوژن‌ها و آسیب سلول‌های مجاور
- ۲ - ارتباطات سلول - سلول از طریق مولکول‌های چسبندگی یا اتصالات فاصله‌ای مثل کانکسون‌ها
- ۳ - ارتباطات سلول - ECM از طریق اینتگرین‌ها
- ۴ - مولکول‌های ترشحی مثل عوامل رشد، سیتوکین‌ها و هورمون‌ها

### مسیرهای پیام‌سانی

۱. پیام‌سانی پاراکرین. یعنی سلول‌های مجاور یکدیگر تحت تأثیر قرار دارند.
۲. پیام‌سانی اتوکرین. یعنی مولکول ترشح شده از یک سلول

۱ - موادی که پینوسیتوز شده‌اند از غشاء پلاسمایی به اندوزوم اولیه و سپس به اندوزوم انتهایی و در نهایت به لیزوزوم می‌رسند.

۲ - ارگانل‌های پیرو کمپلکس‌های پروتئینی بزرگ از طریق اتوفازی (خدخواری) به لیزوزوم می‌روند.

۳ - فاگوسیتوز میکروارگانیسم‌ها یا بقاوی‌ای سلولی در ماکروفازها و نوتروفیل‌ها که تشکیل یک فاگوزوم می‌دهند که به لیزوزوم متصل می‌شود.

### پروتئازوم‌ها

نقش مهم در تجزیه پروتئین‌های سیتوزول دارند که شامل پروتئین‌های دناتوره و پیچ‌خورده و پروتئین‌های تحت کنترل (مثل عوامل رونویسی) هستند.

اکثر پروتئین‌ها که باید تخریب شوند ابتدا توسط پروتئین یوبی‌کیتین هدف قرار می‌گیرند و کمپلکس‌های تشکیل شده، چین خورده‌گی خود را از دست داده و وارد پروتئازوم می‌شوند. پروتئازوم‌ها پروتئین را به قطعات ۶ تا ۱۲ اسید آمینه می‌شکنند.

### میتوکندری‌ها

منشأ آنها از پروکاریوت‌های بسیار قدیمی است. میتوکندری ژنوم مختص به خود دارد (حدود ۱٪ DNA سلول). ژنوم میتوکندری کوچک است ولی توانایی رونویسی و ترجمه دارد. نیمه عمر میتوکندری بین ۱ تا ۱۰ روز است.

DNA، میتوکندری فقط توارث مادری دارد ولی اجزاء پروتئینی میتوکندری هم از منشأ هسته و هم از میتوکندری هستند و لذا اختلالات میتوکندریابی ممکن است وابسته به  $X$ ، اتوزومی و یا ارث رسیده از مادر باشند.

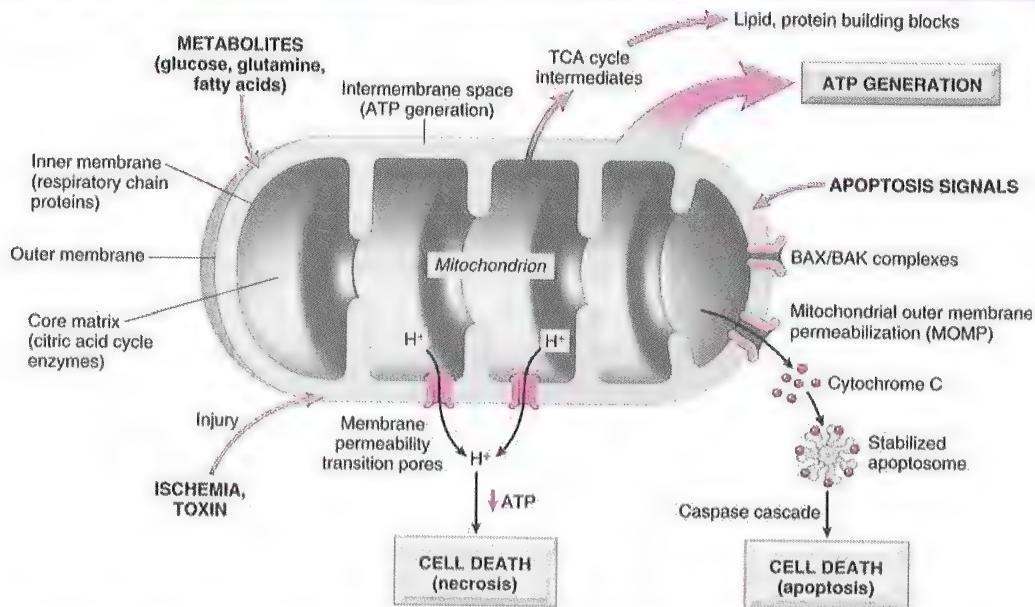
عملکرد آنها فسفریلاسیون اکسیداتیو است یعنی از گلوكز و اسید چرب انرژی تولید می‌کنند.

**نکته:** میتوکندری نقش محوری در آپوپتوز و متابولیسم آنابولیک دارد.

میتوکندری دو غشاء مجزا دارد. غشاء داخلی چین خورده‌گی دارد و حاوی آنزیم‌های زنجیره تنفسی است و فضای ماتریکس مرکزی را احاطه می‌کند.

غشاء خارجی حاوی پروتئین پورین است که کانال‌های آبی نفوذپذیر ایجاد می‌کند.

فضای بین دو غشاء محل تولید ATP است. میتوکندری‌ها سوبسترا را به  $CO_2$  تبدیل می‌کنند و سپس



شکل ۱-۴. نقش میتوکندری‌ها. میتوکندری‌ها علاوه بر تولید کارآمد ATP از سویستراهای کربوهیدرات و اسید چرب، در متابولیسم و سطحهای نیز نقش مهمی بر عهده دارند. آنها به عنوان منبع تأمین مولکول‌های لازم برای تولید لیپیدها و پروتئین‌ها عمل می‌کنند و در تصمیم‌گیری برای زندگی و مرگ سلول نقش محوری دارند.

۲ - سطح سلولی یعنی پروتئین‌های عرض غشایی که یک ناحیه خارج سلولی دارند که به لیگاندهای فعال کننده متصل می‌شوند. بر اثر این اتصال ممکن است حالات زیر رخ دهد.

(الف) کاتالال‌های یونی باز شوند (مثلاً در سیناپس‌ها)

(ب) پروتئین تنظیمی مثل G پروتئین فعال شود (پروتئین متصل به GTP)

(ج) یک آنزیم درونزد مثل تیروزین کیناز فعال شود

(د) پروتولیز آغاز شود یا یک پروتئین تغییر یابد تا فعال‌سازی یک عامل رونویسی رخ دهد.

موارد ب و ج فوق توسط عوامل رشد ایجاد می‌شود.

**نکته مهم:** فقط حالت د مسیر مشترک چند مسیر است مثل مسیرهای Wnt، Notch و Hedgehog که تکامل طبیعی سلول را تنظیم می‌کنند.

### مسیرهای انتقال پیام

۱ - گیرنده‌هایی که با فعالیت کیناز مرتبط هستند و باعث فسفوریلاسیون مسیر پایین دست می‌شوند. مثلاً پروتئین کینازها فعالیت کینازهای داخل سلولی را افزایش می‌دهند (با

روی همان سلول اثر دارد که باعث فیدبک مثبت و منفی روی سلول می‌شود.

۳. پیامرسانی سیناپسی. در بین نورون‌ها نوروتранسミترها باعث انتقال پیام می‌شود.

۴. پیامرسانی اندوکرین توسط هورمون‌ها روی بافت دوردست عمل می‌کنند.

پیام ایجاد شده از طریق گیرنده‌های پروتئین اختصاصی به سلول منتقل می‌شود. مولکول پیامرسان (لیگاند) به گیرنده مربوطه روی سلول متصل و سلسله وقایع را آغاز می‌کند.

گیرنده‌ها دو نوعند:

۱ - داخل سلولی شامل عوامل رونویسی هستند که توسط لیگاندهای قابل حل در چربی فعال می‌شوند مثل ویتامین D و استروئیدها که گیرنده‌های هورمونی هسته را فعال می‌کنند.

همچنین لیگاندهای کوچک یا غیرقطبی وجود دارند مثل NO که سلول‌های اندوتیال از طریق آن فشار عروقی را تنظیم می‌کنند. NO از اندوتیوم تولید شده و روی عضله صاف یک گوانیل سیکلаз را فعال می‌کند تا cGMP (حلقوی) تولید کند. cGMP باعث شل شدن عضله صاف می‌شود.

پروتئازوم تخریب می‌شود، ولی اتصال Wnt به گیرنده‌های Frizzled عرض غشایی سبب مهار تخریب بتا کاتنین می‌شود. در نتیجه، بتا کاتنین پایدار می‌شود و به هسته منتقل می‌گردد و تشکیل کمپلکس رونویسی می‌دهد.

### پروتئین‌های پیام‌رسانی ترکیبی (modular)

هر پیام باعث فعال شدن چندین مسیر مختلف می‌شود. فسفریلاسیون هر پروتئین امکان ارتباط با گروهی از مولکول‌ها را فراهم می‌کند و آثار مختلفی ایجاد می‌کند که عبارتند از: فعال شدن آنزیم، جایگزینی عوامل رونویسی، فعال شدن عوامل رونویسی، پلیمریزه شده اکتین، تخریب پروتئین، فعال شدن حلقه‌های فیدبک مهاری.

پروتئین‌های سازگار کننده (adaptor) نقش اصلی در هماهنگ پیام‌ها را دارند. از نظر تشابه SH3 یا SH2 یا کمپلکس‌های پروتئین - پروتئین شبیه گره در سیستم کامپیوتری (Node) هستند و وقایع بیوشیمیایی حاصل شبیه هاب در سیستم‌های کامپیوتری هستند.

### عوامل رونویسی

اغلب مسیرهای پیام‌رسانی باعث فعال‌سازی یا مهار رونویسی هسته‌ای می‌شوند. از میان عوامل رونویسی که برای رشد مورد نیاز هستند مثلاً MYC و JUN مطرح می‌باشند. در مقابل p53 باعث وقفه در رشد می‌شود.

عوامل رونویسی ساختار ترکیبی دارند و از یک طرف به DNA و از طرف دیگر با اجزاء RNA پلی‌مراز متصل می‌شوند. اکثر عوامل رونویسی در نواحی مختلف ژنوم مثل نواحی پیش‌برنده یا تقویت کننده متصل می‌شوند.

### عوامل رشد و گیرندها

نقش آنها تحریک پروتئین‌هایی است که برای بقا و رشد و تقسیم سلول لازمند. عوامل رشد در تکثیر سلول دخیل هستند و اگر از کنترل خارج شوند سبب تکثیر غیرطبیعی سلول می‌گردد. بنابراین عوامل رشد پروتوبانکوژن هستند و جهش در آنها باعث تولید انکوژن می‌شود. این عوامل عبارتند از:

- ۱ - عامل رشد اپیدرمی EGF و TGF- $\alpha$ : توسط ماکروفاز و اپی‌تیلیال تولید می‌شوند و روی هیپاتوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها و انواع سلول‌های اپی‌تیلیال اثر دارند.

گیرنده‌های EGF شامل ۴ گیرنده غشایی هستند که

فسفریلاسیون). برخی انواع کینازها عبارتند از:

- تیروزین کینازها باعث فسفریلاسیون تیروزین می‌شوند.
- سرین/ ترئونین کینازها فسفات را به سرین یا ترئونین اضافه می‌کنند.

- پلیپید کینازها فسفات را به پلیپیدها اضافه می‌کنند.

برای هر یک از انواع فسفریلاسیون، یک آنزیم فسفاتاز وجود دارد که می‌تواند فسفات را حذف کند و پیام را تغییر دهد، پس فسفات‌ها نقش مهار پیام دارند.

- ۲ - گیرنده‌های تیروزین کینازی (RTK) پروتئین سراسری غشاء هستند مثل گیرنده انسولین، PDGF و EGF. پیوند ایجاد شده با لیگاند، باعث فعال شدن انتهای سیتوپلاسمی تیروزین کیناز می‌شود.

**نکته:** بسیاری از گیرنده‌ها فعالیت کاتالیتیک ندارند مثل گیرنده‌های اینمی و اینتگرین‌ها و سایتوکاین‌ها. بنابراین یک پروتئین داخل سلولی به نام تیروزین کیناز غیرگیرنده پس از اتصال با لیگاند با این گیرنده‌ها تعامل می‌کند و آنها را فسفریله می‌کند. سر دسته این گیرنده‌ها هومولوگ سلولی پروتئین تغییر شکل دهنده رزوس سارکوما ویروس (SRC) نام دارد. SRC دلایل نواحی خاصی به نام SH است. هنلاً SH2 باعث تجمع آنزیم‌ها می‌شوند و SH3 در تعاملات پروتئین - پروتئین دخیل هستند.

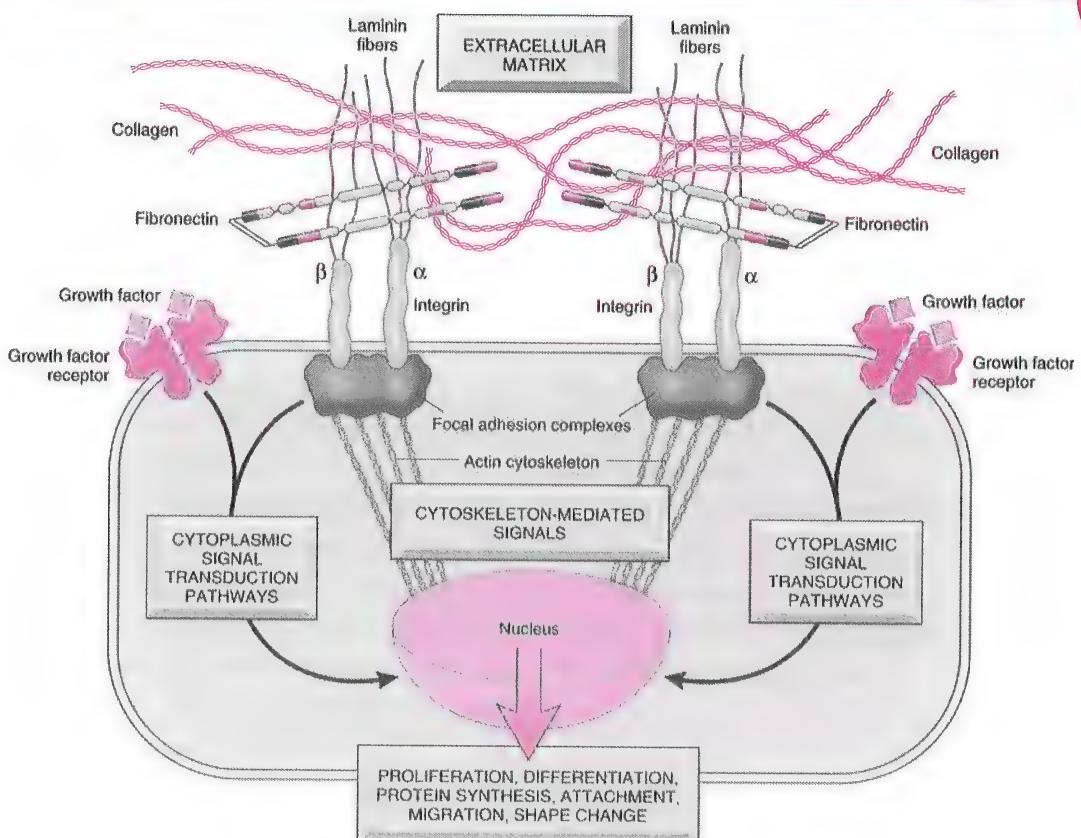
- ۳ - گیرنده‌های جفت شونده با G پروتئین - پلی‌پپتیدهایی هستند که ۷ بار از عرض غشاء عبور می‌کنند (گیرنده ماربیچی). پس از اتصال لیگاند، گیرنده با یک پروتئین متصل به G (GTP) پروتئین (اتصال می‌یابد. در حالت پایه این G پروتئین حاوی GDP است. تعامل با گیرنده - لیگاند، G پروتئین را از طریق cAMP مبادله GTP با GDP می‌کند و سپس باعث تولید GTP می‌شود که IP3 کلسیم را از شبکه اندوبلاسمیک رها می‌کند.

۴ - گیرنده‌های هسته‌ای. لیگاندهای قابل حل در چربی می‌توانند مستقیماً با DNA هسته‌ای متصل شوند.

- ۵ - سایر انواع گیرنده‌ها:

(الف) گیرنده‌های خانواده Notch، اتصال لیگاند با این گیرنده باعث شکست پروتولیتیک گیرنده می‌شود که Notch داخل سلولی به هسته منتقل می‌شود تا کمپلکس رونویسی فعال شود.

(ب) گیرنده‌های مسیر Wnt که سطح داخل سلولی بتا کاتنین را تنظیم می‌کنند. در غیاب Wnt بتا کاتنین توسط



شکل ۵-۱. تعاملات ECM و پیام‌رسانی سلولی با واسطه عوامل رشد. اینتگرین‌های سطح سلولی با اسکلت سلولی در محل کمپلکس‌های چسبندگی کانونی (تجمعات پروتئینی شامل وینکوبلین، آلفا-اکتینین و تالین، شکل ۱-۱۶C) تعامل دارند. این تعاملات می‌توانند سبب تولید پیام‌رسان‌های داخل سلولی شوند و یا مستقیماً پیام‌ها را به هسته ارسال کنند.

۳- عامل رشد مشتق پلاکت (PDGF): چند ایزوفرم دارد: AA و BB و AB و AA و DDA و CC و DD باید پروتئولیز شوند تا فعال گردد.

PDGF در گرانولهای پلاکتی ذخیره شده و در هنگام فعال شدن پلاکت آزاد می‌گردد. PDGF توسط پلاکت‌ها، ماکروفاژ، اندوتیلیوم و عضله صاف تولید می‌شود. تمام ایزوفرم‌های PDGF به دو گیرنده سطح سلول PDGFR $\alpha$ , $\beta$  متصل می‌شوند.

PDGF تکثیر فیبروبلاست و اندوتیال و عضله صاف و تولید ماتریکس و عملکرد کوموتاکتیک را تحریک می‌کند.

۴- عامل رشد اندوتیلیوم عروقی (VEGF): شامل انواع A, B, C و D می‌باشد:

تیروزین کیناز می‌باشد. مهم‌ترین آنها EGFR1 است که ERB-B1 نیز نام دارد. جهش در آن باعث سرطان ریه، سر و گردن و پستان و مغز می‌شود و همچنین گیرنده ERBB2 (HER2) در سرطان پستان بروز می‌کند.

۲- عامل رشد هپاتوسیت (HGF): که عامل پراکنده نیز نام دارد. روی هپاتوسیت‌ها و اپیتلیوم اثر دارد. HGF در تکامل روبان نقش دارد و باعث مهاجرت سلولی و بقای هپاتوسیت‌ها می‌شود.

HGF توسط فیبروبلاست‌های سلول‌های میانشیمی و اندوتیلیوم و سلول‌های غیرهپاتوسیتی کبد ساخته می‌شود. گیرنده MET نام دارد که فعالیت تیروزین کیناز دارد. این گیرنده در کارسینوم پاپیلاری کلیه و تیروئید جهش می‌یابد.

## ماتریکس خارج سلولی

ECM شبکه‌ای از پروتئین‌های بین‌بینی است و باعث حفظ ساختار طبیعی و تکامل و التیام می‌شود. برخی فعالیت‌های آن عبارتند از:

۱- حمایت مکانیکی و مهاجرت سلولی و حفظ قطبیت سلولی

۲- کنترل تکثیر سلولی

۳- ایجاد داربست برای نوسازی بافتی مثلاً سیروز کبدی ناشی از تخریب استرومای کبدی است.

۴- برقراری ریزمحیط بافتی به عنوان مرزی بین اپی‌تیلیوم و بافت همبند زیرین.

ECM دو شکل عده دارد.

۱- ماتریکس بین‌بینی: در فضای بین سلول‌ها که توسط سلول‌های مزانشیمی (فیبروبلاست‌ها) ساخته می‌شود و یک ژل سه‌بعدی بی‌شکل را تشکیل می‌دهد. اجزاء آن شامل کلاژن رشته‌ای و غیررشته‌ای، فیبرونکتین و الاستین، پروتئوگلیکان و هیالورونات است.

۲- غشاء پایه: در اطراف سلول‌های اپی‌تیلیال و اعضله صاف وجود دارد. این غشاء مشترکاً توسط اپی‌تیلیوم سطحی و سلول‌های مزانشیمی زیرین ساخته می‌شود و یک شبکه لایه‌لایه شیبیه توری سیمی را تشکیل می‌دهد. اجزاء اصلی آن شامل کلاژن غیررشته‌ای نوع IV و لامینین هستند.

## اجزاء ماتریکس خارج سلولی

شامل سه دسته پروتئینی هستند:

۱- پروتئین‌های ساختاری مثل کلاژن و الاستین که حفظ حالت کششی و ارتجاعی بر عهده آنهاست.

۲- ژل هیدراته حاوی آب مثل پروتئوگلیکان‌ها و هیالورونان برای حفظ مقاومت در برابر فشار

۳- گلیکوپروتئین‌های چسبنده برای اتصال ECM به سلول‌ها

## کلاژن‌ها

شامل سه زنجیره پلی‌پپتیدی مجزا به صورت مارپیچ سه‌تایی هستند. حدود ۳۰ نوع کلاژن وجود دارد:

الف) کلاژن رشته‌ای: برخی انواع کلاژن مثل I، II، III و V رشته‌های خطی می‌سازند. دارای پیوند هیدروژنی هستند و عمدها در استخوان، تاندون، غضروف، عروق خونی، پوست و

VEGF-A  $\leftrightarrow$  عامل اصلی آنژیوژن‌ز است.

VEGF-B و PIGF  $\leftrightarrow$  در عروق رویانی دخالت دارد.

VEGF-C، D  $\leftrightarrow$  در آنژیوژن و لنفانژیوژن حضور دارد.

VEGF بیشترین میزان را در سلول‌های اپی‌تیلیال مجاور اندوتیلیوم روزنه‌دار دارد (پودوستیت کلیه، زگدانه شبکیه و شبکه کوروئید مغز).

BAU باعث تحریک تکثیر و مهاجرت اندوتیلیوم، اتساع و نفوذپذیری عروقی می‌شود. هیپوکسی مهمنه‌ترین عامل تولید

است. سایر محرك‌ها VEGF و PDGF است.

گیرنده‌های VEGF از نوع تیروزین کینازی هستند.

VEGFR-2 مهم‌ترین گیرنده آنژیوژن است و در اندوتیلیوم بیان

می‌شود.

نقش آنتی‌بادی ضد VEGF در درمان سرطان کلیه و

کولون و بیماری‌های چشمی مثل دژنراسیون ماکولار (AMD) - رتینوپاتی نوزادان نارس و ادم ماکولار دیابتی ثابت شده است.

**نکته:** افزایش سطح VEGFR-1 در خانه‌های باردار باعث ایجاد پرها کلامپسی می‌شود.

۵- عامل رشد فیبروبلاست (FGF): ۲۰ نوع دارد که (FGF-1 (یا اسیدی) و FGF-2 (یا بازی) شناخته شده‌تر هستند.

FGF-7 عامل رشد کراتینوستیت (KGF) نیز نام دارد.

FGF‌ها به هپاران سولفات ماتریکس خارج سلول متصل می‌شوند و در ترمیم زخم و خونسازی و تکامل نقش دارند.

گیرنده‌های آنها ۴ نوع گیرنده تیروزین کینازی هستند.

۶- عامل رشد تغییر شکل دهنده  $\beta$  (TGF- $\beta$ ): سه ایزوفرم  $\beta_1$ ،  $\beta_2$  و  $\beta_3$  دارد که بیشترین میزان را دارد.

TGF- $\beta$  از پلاکت، اندوتیلیوم و سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای (ماکروفازها) تولید می‌شود. دو نوع گیرنده دارد که فعالیت سرین / ترئونین کیناز دارند و باعث Smad فسفوریلاسیون عواملی مثل Smad می‌شوند که فسفوبلیله در ترکیب با Smad4 باعث رونویسی زن می‌شوند.

**نکته:** TGF- $\beta$  دارای آثار متعددی می‌باشد که این مفهوم پلیوتربوی نامیده می‌شود (TGF- $\beta$  همچنین عامل پلیوتربوی همراه با انتقام نامیده می‌شود).

**نکته مهم:** TGF- $\beta$  باعث تحریک ماتریکس و کاهش فعالیت متالوپروتئین‌ها (MMP) و افزایش فعالیت مهارکننده‌های پروتئاز (TIMP) می‌شوند.

**نکته مهم:** TGF- $\beta$  با مهار تکثیر لنفوسيت و گلوبول‌های سفید التهاب را مهار می‌کند.

## جدول ۱-۱. عوامل رشد دخیل در بازسازی و ترمیم

عامل رشد	منابع	عملکردها
عامل رشد اپیدرمی (EGF)	ماکروفازهای فعال شده، غدد بزاقی، کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها میتوژنیک است، مهاجرت کراتینوسیت‌ها را تحریک می‌کند، تشکیل بافت جوانه‌ای را تحریک می‌کند	
عامل رشد تغییر شکل دهنده- $\alpha$ (TGF- $\alpha$ )	ماکروفازهای فعال شده، کراتینوسیت‌ها، بسیاری از سلول‌های دیگر	تکثیر هپاتوسیت‌ها و بسیاری از سلول‌های اپی‌تیال دیگر را تحریک می‌کند
عامل رشد هپاتوسیتی (HGF) (عامل پراکندگی)	فیبروبلاست‌ها، سلول‌های استرومای در کبد، سلول‌های اندوتیال	تکثیر هپاتوسیت‌ها و سایر سلول‌های اپی‌تیال را تقویت می‌کند، حرکت سلول را افزایش می‌دهد.
عامل رشد اندوتیال عروقی (VEGF)	سلول‌های مزانشیمی	تکثیر سلول‌های اندوتیال را تحریک می‌کند. نفوذپذیری عروقی را افزایش می‌دهد.
عامل رشد مشتق از پلاکت (PDGF)	پلاکت‌ها، ماکروفازها و سلول‌های اندوتیال، سلول‌های عضله صاف کموتاکتیک است، کراتینوسیت‌ها	برای نوتوفیل‌ها، ماکروفازها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های عضله صاف کموتاکتیک است. فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتیال و سایر سلول‌ها را فعال کرده و باعث تحریک تکثیر آنها می‌شود. تولید پروتئین‌های ECM را تحریک می‌کند.
عامل رشد فیبروبلاستی (FGFs) شامل انواع اسیدی (1) (FGF-1) و بازی (FGF-2)	ماکروفازهای ماستسل‌ها، سلول‌های اندوتیال، بسیاری دیگر از انواع سلول‌ها	برای فیبروبلاست‌ها کموتاکتیک و میتوژنیک هستند. آنزیوژن و تولید پروتئین در ECM را تحریک می‌کنند.
عامل رشد تغییر شکل دهنده- $\beta$ (TGF- $\beta$ )	پلاکت‌ها، لسفوسیت‌های T، ماکروفازهای سلول‌های اندوتیال، کراتینوسیت‌ها، سلول‌های عضله صاف، فیبروبلاست‌ها	برای گلوبول‌های سفید و فیبروبلاست‌ها کموتاکتیک است. تولید پروتئین در ECM را تحریک می‌کند. التهاب حاد را سرکوب می‌نماید.
عامل رشد کراتینوسیتی (KGF) (یعنی FGF-7)	فیبروبلاست‌ها	مهاجرت، تکثیر و تمايز کراتینوسیت‌ها را تحریک می‌کند.

زمزم‌های در حال ترمیم وجود دارند.

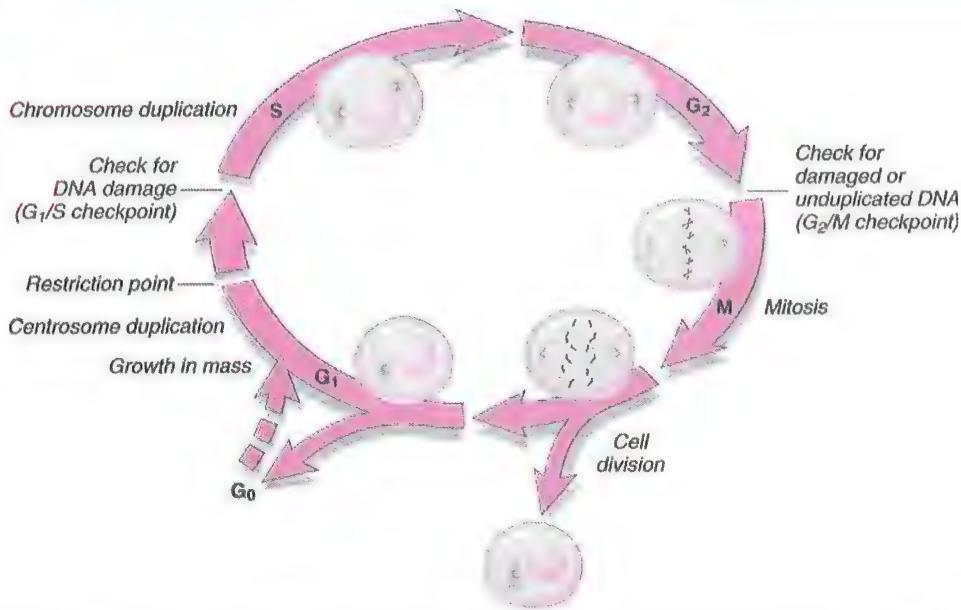
**نکته:** قدرت کششی کلاژن حاصل اتصالات متقاطع مارپیچ‌های سه‌گانه توسط پیوند کووالانسی است و به هیدروکسیلاسینون لیزیل موجود در کلاژن توسط لیزیل اکسیداز نیاز دارد. این آنزیم وابسته به ویتامین C است. بنابراین کمبود ویتامین C در کودکان باعث ناهنجاری اسکلتی شده و در سنین بالاتر باعث اختلال در انتظام زخم‌ها و خونریزی می‌شود.

توانایی بافت برای ارتجاج و بازگشت به شکل اولیه را باعث می‌شود.

الاستین به ویژه در دریچه‌های قلبی و رگ‌های بزرگ و رحم و پوست و لیگامان اهمیت دارد. الیاف الاستین از محور مرکزی الاستین و یک شبکه توری شکل حاوی فیبریلین تشکیل شده است. نقایص فیبریلین باعث سندروم مارفان می‌شود.

**نکته:** قدرت کششی کلاژن باعث بیماری استئوژن ایمپرفکتا واهلرز دالتلوس می‌شود.

ب) کلاژن غیرشتمای در ساختار غشاء پایه وجود دارد (کلاژن نوع IV). یا باعث تعاملات کلاژن-کلاژن یا تنظیم قطر کلاژن می‌گردد که مثال آنها FACIT (کلاژن مرتبط با رشته با



شکل ۱-۶. نقاط مهم در چرخه سلولی. در شکل، مراحل چرخه سلولی (G<sub>0</sub>, G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>, M)، جایگاه نقطه محدودسازی، و نقاط بازرسی.

می‌شود. فیبرونکتین به اجزاء ECM مثل کلژن، فیبرین، هپارین و پروتئوگلیکان و اینتگرین‌ها می‌چسبد.  
 (ب) لامینین- فراوان ترین گلیکوپروتئین غشاء پایه است و سلول‌ها را به کلژن نوع IV و هپاران سولفات متصصل می‌کند.  
 (ج) اینتگرین‌ها مولکول‌های چسبندگی سلولی هستند از زیر واحد  $\alpha$  و  $\beta$  تشکیل شده‌اند و باعث اتصال سلول‌ها به لامینین و فیبرونکتین می‌شوند. اینتگرین‌ها در سطح گلوبول‌های سفید باعث چسبندگی به اندوتیلیوم و مهاجرت از عروق می‌شوند و در تجمع پلاکت‌ها نقش دارند. اینتگرین‌ها از طریق قطعه تری‌پیتیدی به نام RGD به ECM اتصال می‌یابند.

### تکثیر سلولی

توالی وقایع تقسیم سلولی چرخه سلولی نام دارد و شامل G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> و M است. سلول‌های خاموش در مرحله G<sub>0</sub> هستند. سلول‌ها یا از مخزن سلول‌های خاموش G<sub>0</sub> و یا پس از کامل شدن میتوز وارد مرحله G<sub>1</sub> می‌شوند.

چرخه سلولی توسط فعال کننده‌ها و مهارکننده‌ها تنظیم می‌شود که به آنها سیکلین و آنزیم کیناز وابسته به سیکلین (CDK) می‌گویند.

### پروتئوگلیکان و هیالورونان

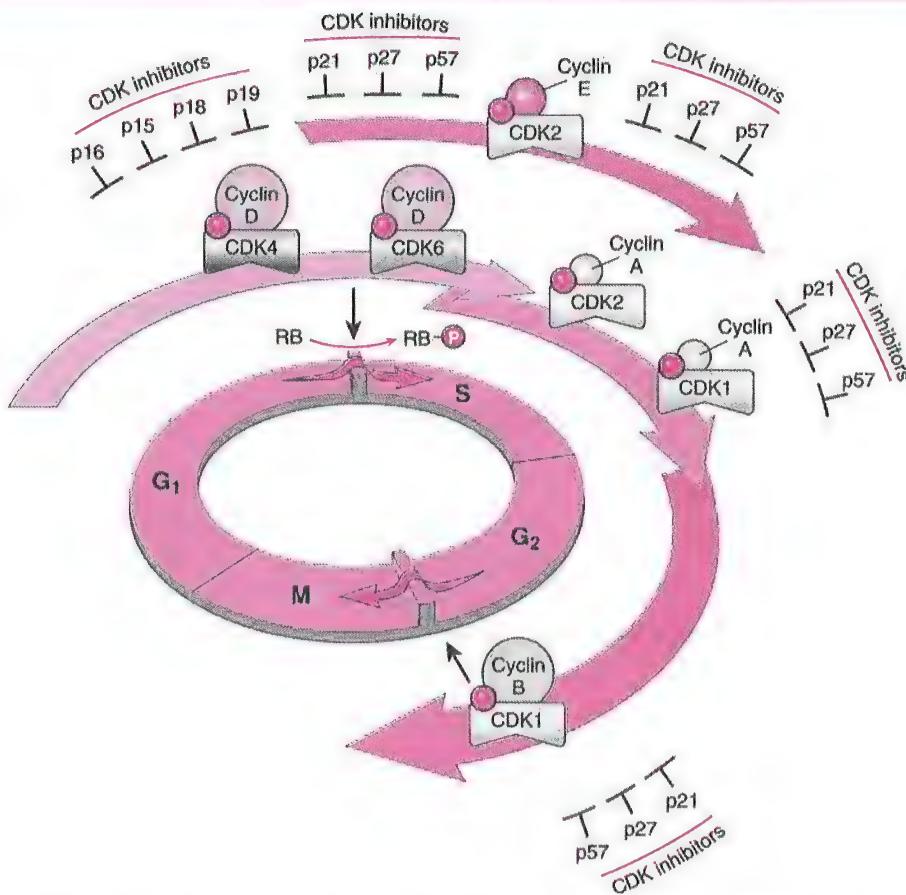
پروتئوگلیکان‌ها ژل‌های شدیداً هیدراته می‌سازند و مقاومت فشاری را باعث می‌شوند، خصوصاً در غضروف مفصلی. پروتئوگلیکان از پلیمر کراتان سولفات و کندریوتین سولفات تشکیل شده‌اند. این مواد به یک پلیمر اسید هیالورونیک به نام هیالورونان متصصل می‌شوند و زواید برس مانند را ایجاد می‌کنند. این پلی‌ساقاریدها چون بار منفی زیادی دارند کاتیون‌ها مثل سدیم و آب را جذب می‌کنند و باعث ایجاد ماتریکس ژلاتینی چسبنده می‌شوند.

**نکته:** پروتئوگلیکان‌ها مخزن عوامل رشد مثل FGF و HGF هستند و در تکثیر و مهاجرت و اتصال سلول نقش دارند.

### گلیکوپروتئین‌های اتصالی و گیرنده‌های چسبندگی

سر دسته گلیکوپروتئین‌های چسبنده فیبرونکتین و لامینین هستند. گیرنده‌های چسبندگی شامل اینتگرین‌ها هستند که این مولکول‌ها به طور کلی مولکول‌های چسبندگی سلولی (CAM) نامیده می‌شوند.

(الف) فیبرونکتین یک هترودایمر بزرگ با پیوند دی‌سولفید است و توسط فیبروبلاست، مونوسیت و اندوتیلیوم ساخته



شکل ۱-۷. نقش سیکلین‌ها و مهارکننده‌های CDK در تنظیم چرخه سلولی. بیکان‌های سایه‌دار نشان‌دهنده مراحلی از چرخه سلول هستند که در آنها کمپلکس‌های سیکلین-CDK خاصی فعال می‌باشند. همان‌طور که نشان داده شده است سیکلین D-CDK4 و سیکلین E-CDK2 و سیکلین D-CDK6 با فسفریله کردن پروتئین Rb (pRb) به S مرحله G<sub>1</sub> را تنظیم می‌کنند. سیکلین A-CDK2 و سیکلین A-CDK1 در مرحله S فعال هستند. سیکلین B-CDK1 برای گذر از مرحله G<sub>2</sub> به M مرحله G<sub>2</sub> ضروری است. دو خانواده مهارکننده CDK فعالیت CDK‌ها و پیشرفت چرخه سلولی را مهار می‌کنند. «مهارکننده‌های INK4» که از p16، p15، p18 و p19 تشکیل شده‌اند روی سیکلین D-CDK6 و سیکلین D-CDK4 و سیکلین E-CDK2 شامل سه مهارکننده p21، p27 و p57 می‌توانند تمام CDK‌ها را مهار نمایند.

صحت همانندسازی DNA را بررسی می‌کند. در صورت اختلال در DNA، این نقاط پیشرفت چرخه سلولی را متوقف می‌کنند. اگر سلول قابل ترمیم نباشد دچار آپوپتوز و پیوی می‌شود. تنظیم فعالیت نقاط بازرسی بر عهده مهارکننده CDK است (CDKI).

انواع CDKI عبارتند از:  
(الف) یک خانواده از آنها از سه پروتئین P21 و P27 و P57 تشکیل شده است و طیف وسیعی از CDK را مهار می‌کند.

افزایش سیکلین باعث افزایش فعالیت CDK متناسب با آن می‌شود و در نتیجه سوبسترای پروتئینی مورد نظر را فسفریله می‌کنند.

۱۵ نوع سیکلین وجود دارد که انواع D، E، A و B به ترتیب در چرخه سلول فعالیت می‌کنند. نقاط بازرسی نقاطی در چرخه سلول هستند که برای اطمینان از صحت همانندسازی ژنتیکی می‌باشند. نقطه بازرسی G<sub>1</sub>-S تمامیت DNA را بررسی می‌کند. نقطه بازرسی M

هرينگ کبد و ناحیه زیربطنی مغز. در حالت طبیعی اين سلولها خاموش هستند. اين سلولها فقط می‌توانند سلول‌های بافت مخصوص خود را بسازند.

مهم‌ترین اين سلول‌ها ساكن در مغز استخوان هستند. تجویز مواد محرکه کلونی (CSF) باعث آزادشدن آنها از استخوان می‌شود. از اين سلول‌ها برای پیوند مغز استخوان استفاده می‌شود (سلول‌های بنیادی خونساز).

**نکته:** در مغز استخوان و چربی گروهی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی به نام چندظرفیتی (مولتیپوتنت) وجود دارد که به انواع سلول‌های استرومایی مثل غضروف و استخوان تمایز می‌یابند.

**نکته:** تکامل سلول بنیادی به صورت زیر است: توئیپوتنت  $\rightarrow$  پلوریپوتنت  $\rightarrow$  مولتیپوتنت  $\rightarrow$  سلول‌های تمایز یافته.

### طب بازسازی

بر روی توانایی جداسازی و تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی تمرکز دارد. مثلاً برای بازسازی میوکارد پس از انفارکتوس، یا نورون پس از سکته مغزی.

سلول‌های پلوریپوتنت از خود بیمار گرفته و به خود او پیوند زده می‌شوند. برخی ژن‌ها می‌توانند سلول‌های سوماتیک را به پلوریپوتنت تبدیل کنند. این ژن‌ها به سلول‌های تمایز یافته مثل فیبروبلاست‌ها وارد شده و سلول‌های پلوریپوتنت القا شده (IPS) می‌سازند و سپس به خود بیمار پیوند زده می‌شوند و بنابراین باعث برانگیختن واکنش رد پیوند نمی‌شوند.

**نکته مهم:** سلول‌های بنیادی پوست در ناحیه برجسته فولیکول مو - غدد سپاشه و لایه تحتانی اپیدرم هستند. سلول‌های بنیادی روده باریک در قاعده کریپت و بالای سطح سلول‌های بافت هستند. سلول‌های بنیادی کبد سلول بیضی (oval) نام دارند و در کانال هرینگ هستند.

ب) خانواده دیگر شامل P15، P16، P18 و P19 که آثار انتخابی روی CDK4 و CDK6 دارند.

**نکته:** اگر CDKI دچار نقص باشند، سلول‌های آسیب دیده اجازه تقسیم می‌یابند و در نتیجه چهش رخ می‌دهد.

**نکته مهم:** در هنگام تقسیم سلول عالوه بر تقسیم DNA تقسیم سایر اجزاء سلول و تغییرات در متابولیسم سلول نیز رخ می‌دهد که مهم‌ترین آنها اثر واربورگ است. یعنی افزایش برداشت گلوك و گلوتامین از سلول و افزایش کالیکولیز و کاهش فسفولیاسیون اکسیداتیو.

### سلول‌های بنیادی

در رویان اولین سلول‌های بنیادی totipotential هستند و می‌توانند تمام انواع بافت‌ها را ایجاد کنند. در بافت‌های طبیعی به صورت مداوم سلول‌های بنیادی بالغ تکثیر و تمایز یافته و سپس می‌زند. که خصوصاً در سلول‌های اپیتلیال پوست قابل مشاهده است.

دو ویژگی اصلی سلول‌های بنیادی عبارتند از:

(الف) خودنوسازی (self-renewal)

(ب) تقسیم غیرقرینه: در این نوع تقسیم، یکی از سلول‌های دختری وارد مسیر تمایز شده و سلول دیگر تمایز نیافته و ظرفیت خودنوسازی را حفظ می‌کند.

**نکته:** در تقسیم قرینه هر دو سلول دختری قابلیت خودنوسازی را حفظ می‌کنند.

تقسیم غیرقرینه در اوایل جنینی و مغز استخوان پس از شیمی‌درمانی وجود دارد.

سلول‌های بنیادی دو گروه هستند:

۱- **رویانی** که در توده سلولی بلاستوسیت قرار دارند و توئیپوتنت هستند، یعنی می‌توانند تمام انواع سلول‌ها را بسازند.

۲- **باقتی (یا بالغ)** که در حالت عادی در ریزمحیط باقی اختصاصی به نام جایگاه سلول بنیادی قرار دارند. مثلاً در مغز استخوان، ناحیه فولیکول مو، لیمبوس قرینه، کریپت روده، کانال

## فصل

### ۲

# آسیب سلول، مرگ سلول و سازگاری

اتیولوژی به معنای شناخت علل زمینه‌ای و عوامل مؤثر بیماری‌هاست. پاتوژن به معنای مکانیسم‌هایی است که به صورت سلولی و مولکولی منجر به بیماری می‌شوند. پس اتیولوژی به چرایی بیماری و پاتوژن به چگونگی بیماری اشاره دارد.

**پاسخ سلول به آزار و استرس**  
در حالت طبیعی فعالیت محیط داخل سلول به دقت تنظیم می‌شود و به صورت نسبتاً ثابتی باقی می‌ماند. این فرایند هوموستاز نام دارد. در مواجهه با استرس فیزیولوژیک (مثل افزایش بارکاری در قلب) یا شرایط آسیب‌رسان (مثل کمبود مواد غذایی) سلول‌ها می‌توانند سازگاری خود را انجام دهند، ولی اگر قابلیت سازگاری سلول اشباع شود یا آسیب وارد شدید باشد آسیب سلولی رخ می‌دهد.

آسیب ایجاد شده تا محدوده خاصی برگشت‌پذیر است ولی اگر آسیب شدید و مداوم یا سریع باشد آسیب برگشت‌ناپذیر و مرگ سلول رخ می‌دهد. علل مختلفی مثل عفونت، ایسکمی، سوم و واکنش‌های ایمنی باعث مرگ سلولی می‌شوند.

## علل آسیب سلول

۱. **هیپوکسی و ایسکمی:** هیپوکسی یعنی کمبود اکسیژن ولی ایسکمی یعنی کاهش خون‌رسانی.

**نکته:** شایع‌ترین علت هیپوکسی، ایسکمی ناشی از انسداد شریان است.

علل دیگر هیپوکسی شامل بیماری ریوی، کم‌خونی و

مسومومیت با CO می‌باشند.  
تفاوت ایسکمی و هیپوکسی: در هر دو حالت کمبود اکسیژن وجود دارد ولی در ایسکمی کمبود مواد غذایی ضروری و تجمع مواد سمی نیز رخ می‌دهد.

۲. **سموم** شامل آلاینده‌ها، حشره‌کش‌ها، CO، آریست، اتانول، دود سیگار و داروها هستند. حتی مواد بی‌ضرر مثل نمک و گلوكز نیز می‌توانند گاهی سمی باشند.

۳. **عوامل عفونی** شامل باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها و پروتوزواها

۴. **واکنش‌های ایمنی** شامل واکنش‌های خودایمنی، آلرژی‌ها و پاسخ‌های ایمنی حد و مزمن

۵. **اختلالات ژنتیکی** مثل سندروم داون یا کم‌خونی داسی‌شکل.

این بیماری‌ها از طریق کمبود پروتئین عملکردی مثل آنزیم‌ها در خطاهای متابولیسم مادرزادی یا بر اثر تجمع DNA آسیب‌دیده و پروتئین‌های بد پیچ خورده باعث آسیب می‌شوند.

۶. **عدم تعادل تغذیه‌ای** مثل عدم کفایت کالری - پروتئین در جمعیت فقیر و کمبود ویتامین‌های خاص در برخی کشورها.

بته دریافت بیش از حد مواد غذایی و چاقی نیز باعث بیماری‌هایی مثل دیابت و آترواسکلروز می‌شود.

۷. **عوامل فیزیکی** مثل دماهای بالا و پایین، تروما، پرتوتابی، شوک الکتریکی و تغییرات اتمسفر.

۸. **پیری سلولی** که باعث کاهش توانایی پاسخ به استرس می‌شود.

**نکته مهم:** تغییرات زیر در آسیب برگشت‌پذیر سلول دیده می‌شوند:

۱ - تورم سلول

۲ - تغییر چربی

۳ - ایجاد حباب در غشاء و از دست رفتن میکروویلی‌ها و سست‌شدن اتصالات بین سلولی

۴ - تورم میتوکندری و تشکیل دانسیته بی‌شکل در آنها

۵ - اتساع شبکه اندوپلاسمیک همراه با کنده‌شدن ریبوزوم‌ها و جادشدن پلی‌زومها

۶ - ایزوپنوفیلی سلول (ناشی از کاهش DNA سیتوپلاسم).

۷ - تغییرات هسته‌ای مثل تجمع کروماتین و حتی ممکن است اشکال میلین در سیتوپلاسم ظاهر شوند. اشکال میلینی تجمعات فسفولیپیدی مشابه غلاف میلین هستند.

**نکته مهم:** سه پدیده زیر مشخصه برگشت‌ناپذیری آسیب هستند:

۱ - ناتوانی در بازگشت عملکرد میتوکندری (فسفریلاسیون اکسیداتیو و تولید ATP)

۲ - از بین رفتن عملکرد ساختار غشاء پلاسمایی و غشاء داخل سلولی

۳ - از دست رفتن تمامیت ساختاری DNA و کروماتین

## مرگ سلول

دو مکانیسم برای مرگ سلول وجود دارد: ۱) نکروز ۲) آپوپتوز

### ۱- نکروز

اختلالات شدید مثل فقدان اکسیژن و منابع غذایی و سموم سبب مرگ سریع و ناگهانی می‌شوند که به صورت نکروز رخ می‌دهد.

**نکته:** پاسخ به ایسکمی و سموم و تروما و عفونت به صورت نکروز است.

**نکته:** نکروز توسط سیگنال‌های اختصاصی تنظیم نمی‌شود. نکروز شکلی از مرگ سلولی است که در آن غشاهای سلولی قطعه‌قطعه شده و آنزیم‌های سلولی به خارج نشست می‌کنند و سلول را هضم می‌کنند. نکروز سبب واکنش التهابی می‌شود. آنزیم‌ها هم از لیزوزوم سلول‌های در حال مرگ و هم از لیزوزوم‌های گلوبول‌های سفید فراخوانده شده آزاد می‌شود. مکانیسم‌های بیوشیمیایی نکروز عبارتند از:

## آسیب برگشت‌پذیر سلول

در این مرحله با برطرف شدن عامل آسیب‌رسان، ریخت‌شناسی و عملکرد سلول به حالت طبیعی برمی‌گردد. در این حالت سلول و اندامک‌های داخل سلولی به دلیل جذب آب متورم می‌شوند، زیرا پمپ‌های یونی وابسته به انرژی از کار می‌افتد و قادر به حفظ هوموستاز مایعات نیستند. در برخی آسیب‌ها، لیپیدها درون سلول تجمع می‌یابند. گاهی سیتوپلاسم سلول آسیب دیده قرمزتر (اتوژنوفلیک) می‌شود.

دو تغییر اصلی برگشت‌پذیر سلول عبارتند از:

۱. **تورم سلولی:** معمولاً در آسیب همراه با افزایش نفوذپذیری غشاء سلول دیده می‌شود. ارگان مربوطه دچار رنگپریدگی، افزایش تورگور و افزایش وزن می‌شود. در داخل سلول، واکوئل‌های سیتوپلاسمی کوچک و روشان دیده می‌شوند که شامل قطعات متسع و کنده شده از شبکه اندوپلاسمیک می‌باشند.

این حالت تغییر هیدروپیک یا دئزراسیون واکوئل نیز نام دارد.

۲. **تغییر چربی:** ظاهرشدن واکوئل‌های چربی حاوی تری‌گلیسرید در سیتوپلاسم می‌باشد. این تغییر عمدتاً در کبد مشاهده می‌شود.

در برخی شرایط محرك آسیب‌رسان تغییرات اختصاصی را در اندامک‌های داخل سلولی ایجاد می‌کند. مثلاً شبکه اندوپلاسمیک صاف در پاسخ به مواد شیمیایی هیپرتروفی می‌شود. از آنجاکه اکثر داروها مثل باربیتورات (داروی ضد صرع) در کبد از طریق سیستم P450 اکسیداز در شبکه اندوپلاسمیک متabolیزه می‌شوند؛ استفاده طولانی مدت از باربیتورات‌ها سبب ایجاد تحمل می‌شود، به طوری که برای تأثیر درمانی، باید دور دارو افزایش یابد. این حالت ناشی از هیپرتروفی ER در هپاتوستیتا و افزایش فعالیت P450 می‌باشد.

**نکته:** تأثیر P450 بر روی تتراکلرید کربن اثر سمت آن را بیشتر می‌کند (برعکس مواد دیگر).

**نکته:** در بیماران که هم‌مان با مصرف فنوباریتال برای صرع، الكل مصرف می‌کنند، به علت هیپرتروفی شبکه اندوپلاسمیک ناشی از الكل، سطح داروی ضد تشنج به کمتر از سطح درمانی کاهش می‌یابد.

در صورتی که مواجه سلول با عامل آسیب‌رسان مداوم یا شدید باشد از نقطه بدون بازگشت عبور می‌کند و دچار مرگ سلولی می‌شود.

## جدول ۱-۲. ویژگی‌های نکروز و آپوپتوز

ویژگی	نکروز	آپوپتوز
اندازه سلول	افزایش یافته (تورم)	کاهش یافته (چروکیدگی)
هسته	پیکنوز $\leftarrow$ کارپورکسی $\leftarrow$ کارپولیز	قطعه‌قطعه شدن به قطعاتی به اندازه نوکلئوزوم
غشاء پلاسمایی	از هم گسیخته	دست نخورده، تغییر در ساختار، مخصوصاً در چهت‌گیری لبیدهای دست نخورده، ممکن است به صورت اجسام آپوپتوزی آزاد شوند.
محتویات سلول	هضم آنزیمی، ممکن است به بیرون از سلول نشست پیدا کنند.	دست نخورده، ممکن است به صورت اجسام آپوپتوزی آزاد شوند.
التهاب همراه	شایع	خیر
نقش فیزیولوژیک یا پاتولوژیک	همواره پاتولوژیک	اغلاب فیزیولوژیک، ابزار از بین بردن سلول‌های نامطلوب؛ ممکن است پاتولوژیک باشد، به دنبال بعضی از انواع آسیب سلول مخصوصاً آسیب DNA و پروتئین

۱- ناتوانی در تولید انرژی به صورت سه الگویی باشد که به ترتیب رخ می‌دهند.

۱. **پیکنوز** با چروکیدگی هسته و افزایش بازویلی مشخص می‌شود و DNA به صورت توده چروکیده و تیره و متراکم دیده می‌شود.

۲. **کارپورکسی** یعنی هسته قطعه‌قطعه می‌شود.

۳. **کارپولیز** یعنی بازویلی هسته کاهش یافته و هسته سلول مرده در طی یک تا دو روز کاملاً محو می‌شود. این فرایند به دلیل هضم DNA ثانویه به فعالیت DNAases می‌باشد.

### سرنوشت سلول‌های نکروزیک

سلول‌ها ممکن است بعد از مدتی هضم شوند. ممکن است اشکال میلینی جای آنها را بگیرند و سپس فاگوسیت می‌شوند یا به اسیدهای چرب تجزیه شوند. اسیدهای چرب به نمک‌های کلریم متصل شده و باعث کلریفیه شدن سلول‌های مرده می‌شوند.

### انواع الگوهای ریفت‌شناسی نکروز (بسیار موم)

۱. **نکروز انعقادی** شکلی از نکروز است که ساختار بافت تا چند روز پس از مرگ سلول‌ها حفظ می‌شود. قوام بافت سفت می‌شود. به دلیل از بین رفتن آنزیم‌های داخل سلولی، هضم سلول به تأخیر می‌افتد. پس از ورود گلوبول‌های سفید به محل آسیب، بافت هضم می‌شود. ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها بقایای سلولی را فاگوسیت می‌کنند.

**نکته مهم:** نکروز انعقادی وجه مشخصه انفارکت ناشی از

۱- ناتوانی در تولید انرژی به صورت ATP به علت آسیب میتوکندری

۲- آسیب غشاء پلاسمایی و لیزوزومی

۳- آسیب برگشت‌ناپذیر به لبیدهای و پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک با واسطه رادیکال‌های آزاد اکسیژن

**نکته:** به علت نشست پروتئین‌های داخل سلولی از غشاء سلول آسیب دیده و ورود آنها به جریان خون می‌توان از سرم یا خون جهت شناسایی نکروز یک بافت خاص استفاده کرد. مثلاً در عضله قلب ایزوفرم انحصاری از آنزیم کراتین کیناز به نام CK-Mb و همچنین تروپونین وجود دارد. همچنین در اپی‌تیلیوم صفرایی کبد آکالان فسفاتاز و در هپاتوسیت‌ها ترانس‌امینازها وجود دارند که می‌توان در هنگام آسیب سلولی آنها را در سرم اندازه گرفت.

### ریفت‌شناسی نکروز

(الف) **تغییرات سیتوپلاسمی** به صورت افزایش ائوزینوفیلی (قرمز رنگ شدن سلول)، از دست دادن RNA بازویلیک، نمای شیشه‌مانند (Glassy) سلول به دلیل از دست رفتن گلیکوژن و وجود اشکال میلینی در سلول می‌باشند. همچنین به دلیل تجزیه اندامک‌ها، سیتوپلاسم سلول واکوئل دار شده و بید خورده می‌شود.

**نکته:** در نمای میکروسکوپ الکترونی نکروز، تمامیت غشاء پلاسمایی از بین رفته و انساع میتوکندری‌ها همراه با ظهور دانسیته‌های بزرگ داخل میتوکندری‌ها و کنده شدن لیزوزوم‌ها و اشکال میلین داخل سیتوپلاسم دیده می‌شود.

بی شکل دیده می شود که فیبرینوئید (شبیه فیبرین) نام دارد.

**نکته مهم:** نکروز فیبرینوئید در هیپرთانسیون شدید و بیماری های ایمونولوژیک (مثل پلی آرتریت ندوza) دیده می شود.

**نکته مهم:** اکثر اشکال نکروز به صورت ظاهری و ماکروسکوپی هم نمای مشخص دارند ولی نکروز فیبرینوئید استثنای بوده و فقط در بررسی میکروسکوپی دیده می شود.

## ۲- آپوپتوز

در صورتی که شدت آسیب سلول کمتر باشد یا اینکه در فرآیندهای طبیعی لازم باشد که سلول از بین برود، مسیرهای مولکول خاصی فعل می شوند که مرگ سلولی تنظیم شده (آپوپتوز) نام دارد. آپوپتوز فرآیندی است که طی آن سلول های دچار اختلالات درون زاد از بین می روند و پاکسازی قطعات مرده بدون واکنش التهابی انجام می شود.

آپوپتوز در مسیر تکامل طبیعی، سلول های ناخواسته را از بین می برد تا تعداد سلول ها ثابت می ماند.

آپوپتوز مرگ سلولی برنامه ریزی شده نیز نام دارد.

**نکته:** نکروز همواره پاتولوژیک است ولی آپوپتوز در بافت های سالم هم رخ می دهد.

**نکته مهم:** گاهی مرگ سلولی تنظیم شده ویژگی های همزمان نکروز و آپوپتوز را نشان می دهد که **نکروپتوزیس** نام دارد.

آپوپتوز مسیر مرگ سلولی است که در آن سلول ها آنزیم هایی را فعل می کنند که توانایی تجزیه DNA سلول و پروتئین های هسته ای و سیتوپلاسمی را دارند. قطعات آپوپتوز شده در نهایت از هم جدا می شوند. غشاء پلاسمایی سلول آپوپتوزیک دست نخورده مانده ولی قطعات سلولی با سرعت توسط فاگوسیت ها مصرف می شوند. مرگ سلولی به این روش واکنش التهابی ایجاد نمی کند.

## علل آپوپتوز

۱. **آپوپتوز فیزیولوژیک:** در جریان تکامل طبیعی سلول ها مثلاً در بافت های در حال تکثیر یا در سیستم ایمنی در مورگلوبول های سفید اضافی رخ می دهد. لغوهای ایمنی که آنتی زن های خودی را شناسایی می کنند نیز به این روش نایاب می شوند.

۲. آپوپتوز پاتولوژیک: در این حالت سلول هایی که آسیب شدید دیده اند از بین می روند، مثلاً پس از مواجهه با پرتوتابی یا

ایسکمی در تمام اعضای توپر به جز **مغز** می باشد.

۲. **نکروز معیانی** در عفونت های موضعی باکتریایی و فارچی دیده می شود. این حالت ناشی از آنزیم های گلوبول های سفید است. سلول های مرده هضم شده و بافت را به مایع چسبنده تبدیل می کنند. اگر این فرآیند با التهاب حاد همراه باشد (مثلاً در عفونت باکتریایی) مایع ایجاد شده کرم زردنگ بوده و چرک نام دارد.

**نکته مهم:** مرگ سلول ها در سیستم اعصاب مرکزی (مغز) باعث نکروز معیانی می شود.

۳. **نکروز گانگری:** یک الگوی متمایز نیست بلکه معمولاً در مورد اندام ها به خصوص اندام تحتانی بکار می رود که خونرسانی آن ها قطع شده و دچار نکروز انعقادی می شوند که در صورت سوارشدن عفونت باکتریایی تبدیل به نکروز معیانی می گردد و در این حالت گانگری مرتبط نیز نامیده می شود.

۴. **نکروز پنیری (کازئوز)** اغلب در کانون عفونت سل دیده می شود. کازئوز به معنای شبیه پنیر است و نمای ظاهری شکننده زرد سفیدرنگ دارد. کانون نکروزیک به صورت تجمع سلول های قطعه قطعه یا لیز شده با نمای گرانولار و بی شکل صورتی رنگ دیده می شود.

**نکته مهم:** برخلاف نکروز انعقادی در نکروز پنیری ساختار بافتی کاملاً نامشخص است.

**نکته مهم:** در نکروز پنیری تجمع ماکروفازهای سلول های التهابی رخ می دهد که یک ضایعه التهابی ندولا ر به نام گرانولوم ایجاد می کند.

۵. **نکروز چربی:** نواحی موضعی تخریب بافت چربی که ناشی از آزادشدن لیپاز پانکراسی فعل به داخل پانکراس و خفره صفاق می باشد. این وضعیت در پانکراتیت حاد رخ می دهد. لیپازها سبب هضم استرها و تری گلیسریدهای بافت چربی می شوند و اسیدهای چرب آزاد شده با کلسیم ترکیب شده و نواحی سفید گچی ایجاد می کنند که صابونی شدن نام دارد.

**نکته:** در ناحیه نکروزه، حدود سایه مانند سلول های چربی نکروزیک دیده می شود که با رسوبات کلسیمی آبی رنگ و التهاب احاطه شده اند.

۶. **نکروز فیبرینوئید:** معمولاً در واکنش های ایمنی دیده می شود که کمپلکس آنتی زن آنتی بادی در دیواره عروق رسو ب می کند. رسو ب کمپلکس ایمنی و پروتئین های پلاسمایی در دیواره عروق به صورت نمایی صورتی

## جدول ۲-۲. وضعیت‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک مرتبط با آپوپتوز

وضعیت	فیزیولوژیک
از دست رفتن سیگنال‌های عوامل رشد (مکانیسم فرضی)	در طی امپریوژن
از دست رفتن سیگنال‌های عوامل بازگردش بافت‌های قابل تکثیر (مثل اپی‌تیلوم روده، رشد (مکانیسم فرضی))	از دست رفتن سیگنال‌های عوامل لنسفوسیت‌های مسخر استخوان و تیموس)
افت سطوح هورمونی باعث کاهش سیگنال‌های بقا می‌شود	پسرفت بافت‌های وابسته به هورمون (مثل اندولتر)
از دست رفتن سیگنال‌های بقا	کاهش تعداد گلوبول‌های سفید در انتهای پاسخ‌های گلوبول‌های سفید
شناസایی پرقرت آنتی‌زن‌های خودی سبب القاء آپوپتوز از هر دو مسیر میتوکندریایی و گیرنده مرگ می‌شود	از بین رفتن لنسفوسیت‌های خودی مضر واکنش دهنده با بافت‌های خودی
پیش آپوپتوزی توسط حسگرهای BH3-only	آسیب DNA
فعال شدن پروتئین‌های بیش آپوپتوزی توسط حسگرهای BH3-only	فعال شدن پروتئین‌های بد
تجمع پروتئین‌های بد	پیچ خورده
فعال شدن پروتئین‌های توسعه قطعه شدن هسته و تشکیل اجسام آپوپوتیک می‌شوند.	غفونت‌های، به ویژه برخی توسعه پروتئین‌های ویروسی کشته‌شدن سلول‌های آلووده توسعه لنسفوسیت‌های T میتوکسیک که کاسپازها را فعال می‌کنند
غفونت‌های ویروسی	غفونت‌های ویروسی
خاص	خاص

داروهای سیتوتوکسیک، همچنین تجمع پروتئین‌های بد پیچ خورده و برخی ویروس‌ها نیز باعث القاء آپوپتوز می‌شوند.

## مکانیسم‌های آپوپتوز

آپوپتوز به وسیله مسیرهای بیوشیمیایی تنظیم می‌شود که تعادل سیگنال‌های مرگ و زندگی و فعالیت کاسپازها را کنترل می‌کنند. کاسپازها آنزیم‌های سیستین پروتاز هستند که پروتئین‌ها را پس از جایگاه اسید آمینه اسید آسپارتیک می‌شکنند.

دو مسیر مجزا برای فعال‌سازی کاسپازها وجود دارد:

## ۱- مسیر میتوکندریایی (داخلی) مسئول اکثر موارد آپوپتوز فیزیولوژیک و پاتولوژیک است.

میتوکندری‌ها پروتئین‌های مختلفی دارند مثل سیتوکروم C که می‌تواند وقتی غشاء میتوکندری نفوذپذیر گردد وارد سیتوپلاسم شده و کاسپاز را تحریک کند. نفوذپذیری غشاء میتوکندری تحت کنترل یک خانواده پروتئین با بیش از ۲۰ عضو می‌باشد که سردتره آنها BCL2 است.

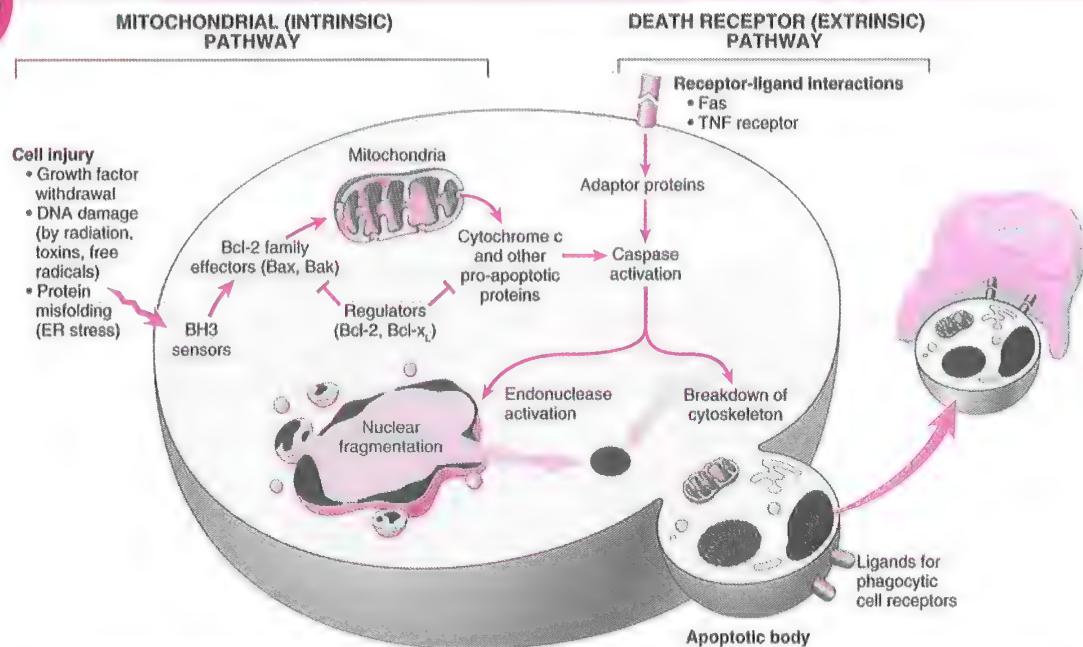
در سلول‌های سالم، BCL2 و BCL-XL با کنترل دو عضو پیش آپوپتوزی خانواده به نام Bak و Bax تمامیت غشاء میتوکندری را کنترل می‌کنند. اگر سیگنال‌های رشد و بقاء سلول حذف شوند یا DNA تخریب شود، برخی حسگرها در غشاء پلاسمایی فعال می‌شوند که BH3 باعث Bak و Bax را فعال می‌کنند که این اعضای پیش آپوپتوزی به صورت دائمی وارد غشاء میتوکندری شده و کانال‌هایی ایجاد می‌کنند که از این کانال‌ها سیتوکروم C و سایر پروتئین‌های میتوکندری وارد سیتوپلاسم می‌شوند. سپس سیتوکروم C کاسپاز ۹ را فعال می‌کند. فعال شدن آبشار کاسپاز باعث قطعه قطعه شدن هسته و تشکیل اجسام آپوپوتیک می‌شوند.

## ۲- مسیر گیرنده مرگ (خارجی)

در بسیاری از سلول‌ها مولکول‌های سطحی به نام گیرنده مرگ وجود دارند مثل خانواده گیرنده TNF، که توانایی تحریک آپوپتوز را دارند و دارای ناحیه سیتوپلاسمی به نام محدوده مرگ هستند. سر دسته گیرنده‌های مرگ گیرنده TNF نوع I Fas (CD95) هستند. بر روی لنسفوسیت‌های T فعال شده لیگاند (FasL) ظاهر می‌شود که با Fas روی سلول‌های مورد نظر تعامل کرده و سپس کاسپاز ۸ را فعال می‌کنند که باعث تجزیه سلول می‌شود. این مسیر در از بین بردن لنسفوسیت‌های واکنش دهنده علیه خود و نابود کردن سلول‌های هدف توسط برخی

لنسفوسیت‌های T سیتوتوکسیک دخیل است.

**نکته مهم:** در هر دو مسیر ذکر شده کاسپاز ۹ یا کاسپاز ۸ فعال شده باعث فعال شدن سایر کاسپازها می‌شوند که نهایتاً آنزیم‌هایی را فعال می‌کنند که پروتئین و هسته سلول را تجزیه می‌کنند و باعث قطعه شدن سلول می‌گردند.



شکل ۲.۱. مکانیسم‌های آپوپتوز. دو مسیر آپوپتوز از نظر نحوه القاء و تنظیم با هم متفاوتند و هر دو در نهایت منجر به فعال شدن کاسپازها می‌شوند. در مسیر میتوکندریایی، پروتئین‌های BH3-only که با اعضا خانواده Bcl-2 مرتبط‌اند، فقدان سیگنال‌های بقا با آسیب‌های DNA یا پروتئین‌های DNA می‌کنند. این پروتئین‌های BH3-only مولکول‌های تأثیرگذاری را فعال می‌کنند که نفوذپذیری میتوکندریایی را افزایش می‌دهند. در مقابل، در صورت فقدان Bcl-2 و سایر پروتئین‌هایی که نفوذپذیری میتوکندری را حفظ می‌کنند، میتوکندری نشت‌پذیر شده و مواد مختلف از جمله سیتوکروم C وارد سیتوپرتو می‌شوند و کاسپازها را فعال می‌کنند. کاسپازهای فعال شده سبب ایجاد تغییراتی می‌شوند که در نهایت به مرگ سلول و قطعه‌قطعه شدن آن می‌انجامد. در مسیر گیرنده مرگ سیگنال‌های ارسالی از گیرنده‌های غشاء پلاسمایی باعث می‌شوند پروتئین‌های سازگار کننده در کنار هم قرار گرفته و یک «کمپلکس سیگنالی القاء‌کننده مرگ» تشکیل دهند که خود، کاسپازها را فعال کرده و نتیجه نهایی مشابهی را ایجاد می‌کند.

DNA به نوکلئوزوم‌ها می‌باشد. اجسام آپوپتیک از قطعات سیتوپرتو و ارگانل‌های قطعه‌قطعه شده که توسط غشاء مخصوص شده‌اند تشکیل می‌گرددند.

**نکته:** معمولاً آپوپتوز در سطح میکروسکوپی غیرقابل تشخیص است چرا که پاسخ التهابی ایجاد نمی‌کند.

**نکته بسیار مهم:** ممکن است پیش از اینکه مرگ سلول رخ دهد، عملکرد سلول از دست ببرود و تغییرات ریخت‌شناسی آسیب سلولی با یک فاصله زمانی پس از مرگ سلول ظاهر شود. مثلاً در سلول میوکارد بعد از ۱ تا ۲ دقیقه ایسکمی، خاصیت انقباض از بین می‌رود ولی تا ۲۰ تا ۳۰ دقیقه پس از ایسکمی سلول‌ها نمی‌میرند.

ویزگی ریخت‌شناسی مشخصه مرگ میویسیت‌های ایسکمی شده ۲ تا ۳ ساعت پس از مرگ سلول توسط میکروسکوپ

**پاکسازی سلول‌های آپوپتوز شده**  
سلول‌های آپوپتیک و قطعات آنها سیگنال‌هایی را به سلول‌های فاگوسیت کننده ارسال می‌کنند. مثلاً فسفاتیدیل سرین در حالت طبیعی در سمت داخلی غشاء پلاسمایی قرار دارد ولی در سلول آپوپتیک به غشاء خارجی منتقل می‌گردد و در آنجا توسط ماکروفازها شناسایی و باعث فاگوسیتوز سلول می‌شود. همچنین سلول‌های آپوپتیک عوامل محلول را ترشح می‌کنند که فاگوسیت‌ها را تحریک می‌کنند.

**ریخت‌شناسی آپوپتوز**  
مراحل تغییرات هسته در آپوپتوز شامل ۱) متراکم شدن کروماتین ۲) تجمع کروماتین (کاریورکسی) می‌باشد. آپوپتوز در سطح مولکولی به صورت قطعه‌قطعه شدن

وضعیت، قدرت سازگاری و ترکیب ژنتیکی آن بستگی دارد. مثلاً عضله اسکلتی ایسکمی کامل را تا ۳ ساعت تحمل می‌کند ولی عضله قلبی فقط ۲۰ تا ۳۰ دقیقه تحمل دارد.

**نکته:** هپاتوسیت غنی از گلیکوژن بهتر از هپاتوسیت فاقد گلوكز آسیب را تحمل می‌کند.

تفاوت‌های ژنتیکی نیز اهمیت دارند مثلاً برخی واریانتهای ژن سیتوکروم P450 در مواجهه با دوز یکسان سومون نتایج مختلف دارند.

**نکته:** علم شناسایی این واریانتهای ژنتیکی در پاسخ به داروها و سومون فارماکوژنومیکس نام دارد.

۳. آسیب سلول ناشی از اختلالات عملکردی و بیوشیمیایی در یک یا چند جزء اساسی سلول است. مثلاً محرومیت از اکسیژن و مواد غذایی در هیپوکسی و ایسکمی، مکانیسم‌های وابسته به انرژی را مختل می‌کند و باعث نکروز می‌شود، ولی آسیب به پروتئین‌ها و DNA آپوپتوز را القا می‌کند.

### هیپوکسی و ایسکمی

هیپوکسی به معنای کمبود اکسیژن است و سبب از کار افتادن مسیرهای متابولیک وابسته به انرژی و در نهایت نکروز می‌شود. عده ATP سلولی در فسفریلاسیون اکسیداتیو در سیستم انتقال الکترون میتوکندری تولید می‌شود، لذا محرومیت از اکسیژن باعث اختلال در تولید ATP و مرگ سلول می‌شود. سلول‌های در معرض هیپوکسی که بلاfaciale نمی‌میرند مکانیسم‌های جبرانی را آغاز می‌کنند که شامل تولید عوامل رونویسی خانواده HIF-1 می‌باشد (فاکتور قابل القا با هیپوکسی). این ماده چند پروتئین را تحریک می‌کند تا باعث مقاومت سلولی در شرایط کم اکسیژن شوند. مثلاً VEGF باعث تولید عروق جدید می‌شود. برخی پروتئین‌ها با تحریک برداشت گلوكز و گلیکولیز و سرکوب فسفریلاسیون اکسیداتیو باعث سازگاری سلول می‌شوند.

گلیکولیز بی‌هوایی می‌تواند در غیاب اکسیژن ATP تولید کند. بنابراین سلول‌های کبد و عضله مخطط که ذخایر گلیکوژن بالایی دارند نسبت به مغز مقاومت بیشتری در برابر هیپوکسی دارند.

**نکته:** سلول‌های طبیعی دارای تکثیر بالا و سلول‌های سرطانی برای انرژی مورد نیاز به گلیکولیز بی‌هوایی وابسته هستند که اثر واربورگ نیز نام دارد.

الکترونی دیده می‌شود ولی تا ۶ تا ۱۲ ساعت بعد به وسیله میکروسکوپ نوری دیده نمی‌شود.

### سایر مسیرهای مرگ سلول نکروپتوز

با دیگری گیرندهای TNF و سایر محرک‌ها ایجاد می‌شود. در نکروپتوز، کینازهایی به نام کیناز پروتئینی واکنش دهنده با گیرنده (RIP) فعال شده و سبب هضم سلول می‌شوند. برخی‌ها عفونت با این روش سلول را می‌کشند. این روش در آسیب ایسکمیک و در مواردی که TNF تولید شود، دخیل است.

**نکته:** واژه نکروپتوز بیانگر آن است که خصوصیات نکروز و آپوپتوز هر دو وجود دارند.

### پایروپتوز

بر اثر فعال شدن یک مجموعه سیتوزولی حسگر خطر به نام انفلامازوم رخ می‌دهد. انفلامازوم‌ها کاسپازها را فعال می‌کنند و باعث تولید سایتوکاین‌ها شده و سبب التهاب و تب می‌شوند. برخی کاسپازها آپوپتوز را فعال می‌کنند. بنابراین آپوپتوز و التهاب با هم حضور دارند. برخی عوامل عفونی از این روش استفاده می‌کنند (پایروپتوز یعنی همراهی آپوپتوز با تب).

### اتوفاژی

اتوفاژی (خودخواری) به هضم لیزوژومی محتویات سلول اطلاق می‌گردد. این مکانیسم برای بقاء سلول در هنگام محرومیت از مواد غذایی بوده و سلول گرسنه با خوردن محتویات خود و بازیافت اجزاء انرژی مورد نیاز را تأمین کند.

ابتدا ارگانل‌های داخل سلولی و پروتئین‌های سیتوزولی در داخل یک واکوئل محصر شده سپس واکوئل به لیزوژوم ملحق شده و اتوفاگوژوم تشکیل شده و هضم می‌شود. اتوفاژی اگر ادامه یابد ممکن است به آپوپتوز منجر شود.

**نکته مهم:** اتوفاژی در آسیب‌های ایسکمیک و میوپاتی‌ها و بیماری التهابی روده دیده می‌شود.

### مکانیسم‌های آسیب سلولی

چند اصل کلی زیر در آسیب سلولی مدنظر قرار گیرد:

۱. پاسخ سلول به محرک‌ها بستگی به نوع آسیب، مدت و شدت آن دارد.
۲. نتایج ناشی از یک محرک آسیب‌رسان به نوع سلول،

### استرس اکسیداتیو

به معنای اختلالات سلولی ناشی از گونه‌های آزاد اکسیژن (ROS) می‌باشد. رادیکال‌های آزاد در آسیب‌های شیمیایی، پرتوتابی، پیری سلولی و هیپوکسی و التهاب تولید می‌شوند. این رادیکال‌ها در ارتیتال خارجی خود یک الکترون منفرد جفت نشده دارند که ناپایدار است و به سادگی با سایر مولکول‌ها واکنش می‌دهد. بنابراین این مواد به لیپیدها و پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک متصل می‌شوند و آسیب سلولی را تشديد می‌کنند.

### تولید و حذف واکنش‌های اکسیژن (ROS)

تجمع ROS به سرعت تولید و حذف آنها بستگی دارد. ROS‌ها در دو مسیر اصلی تولید می‌شوند:

- در حالت طبیعی در تمام سلول‌ها در تنفس سلولی و بر اثر واکنش‌های اکسیداسیون و احیاء مقدار کمی ROS تولید می‌شود. احیاء ناقص اکسیژن مقادیر کمی واسطه‌های سمی مثل سوپراکسید ( $O_2^-$ ) تولید می‌کند که تحت تأثیر سوپراکسید دسموتاز (SOD) تبدیل به  $H_2O_2$  می‌شود. واکنش فنتون به رادیکال شدیداً واکنشی هیدروکسیل ( $OH^0$ ) تبدیل می‌شود.
- ROS در گلوبول‌های سفید مخصوصاً ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها به عنوان سلاحی برای تخریب میکروب‌ها و مواد فاگوسیته شده به کار می‌رود. ROS در فرآیند افجارت تنفسی در فاگولیزوزوم گلوبول‌های سفید تولید می‌شود. در اینجا نیز سوپراکسید به  $H_2O_2$  تبدیل می‌شود و  $H_2O_2$  توسعه آنزیم میلوبراکسیداز گلوبول‌های سفید به ترکیبی بسیار فعال به نام هیپوکلریت تبدیل می‌شود.

**نکته مهم:** NO (اکسید نیتریک) یکی دیگر از رادیکال‌های واکنشی است که در ماکروفاژها و گلوبول‌های سفید ساخته می‌شود. این ماده با  $O_2^-$  واکنش داده و ترکیب بسیار فعال پراکسی نیتریت تولید می‌کند که باعث آسیب سلولی می‌شود. تولید رادیکال‌های آزاد در شرایط زیر افزایش می‌یابد.

- جذب انرژی تابشی در سلول (مثل UV و اشعه X) که آب را به یون هیدروکسیل و هیدروژن تجزیه می‌کند.
- متاپولیسم آنزیمی مواد خارجی (مثل تراکلرید کربن)
- التهاب
- خونرسانی مجدد بافت ایسکمیک

**نکته:** ذر گلیکولیز بی‌هوای ATP کمتری نسبت به فسفریل‌اسیون اکسیداتیو تولید می‌شود ولی متابولیت‌های حاصل از گلیکولیز به عنوان پیش‌سازهای اجزاء ساخت سلولی برای رشد و تقسیم سلول به کار می‌روند.

هیپوکسی و ایسکمی طول کشیده نهایتاً سبب نارسایی تولید ATP و تخلیه سلول از ATP می‌شود. آثار این وضعیت عبارتند از:

- کاهش فعالیت پمپ‌های سدیم وابسته به ATP در غشاء پلاسمایی که سبب تجمع سدیم داخل سلولی و خروج پتاسیم می‌شود. این امر باعث تورم سلول و اتساع شبکه اندوپلاسمیک می‌شود.
- افزایش جبرانی گلیکولیز بی‌هوای سبب تجمع اسید لاکتیک و کاهش pH داخل سلولی می‌شود.
- تخلیه ATP باعث تخریب ساختار پروتئین‌ها می‌شود که باعث جداشدن ریبوزوم‌ها از شبکه اندوپلاسمیک خشن و تجزیه پلی‌زوم‌ها به مونوزوم می‌شود.
- هیپوکسی باعث تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌شود.
- آسیب برگشت‌ناپذیر به غشاء لیزوزوم و میتوکندری وارد می‌شود و نکروز رخ می‌دهد.

**نکته:** شکل اصلی آسیب سلول در هیپوکسی، نکروز است ولی آپوپتوز نیز تا حدودی از مسیر میتوکندریابی در این کار مشارکت دارد.

**نکته:** عضله قلب تنها ۶۰ ثانیه پس از انسداد کرونری از انقباض باز می‌ایستد.

### آسیب ناشی از ایسکمی - خونرسانی مجدد

در صورتی که در بافت ایسکمیک زنده، جریان خون دوباره برقرار شود، باعث افزایش آسیب سلول می‌شود. این امر به ویژه در آسیب بافتی حاصل از ایسکمی در قلب و مغز اهمیت دارد.

علل این فرآیند عبارتند از:

- افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن از سلول‌های آسیب دیده و همچنین از گلوبول‌های سفید ارتشاج یافته باعث شروع آسیب می‌شود.
- التهاب حاصل از آسیب ایسکمیک بر اثر برقراری جریان خون و ورود گلوبول‌های سفید و پروتئین‌های پلاسمایی تشدید می‌شود. فعال شدن کمپلمان هم دخیل است.

## جدول ۲-۳. رادیکال‌های آزاد اصلی دخیل در آسیب سلولی

رادیکال آزاد	مکانیسم‌های تولید	مکانیسم‌های حذف	تأثیرات پاتولوژیک
سوپراکسید ( $O_2^-$ )	احیاء ناقص $O_2$ در هنگام تبدیل به $H_2O_2$ و $O_2$ توسط سوپراکسید دسموتاز	تبدیل به $H_2O_2$ و $O_2$ توسط سوپراکسید دسموتاز	تأثیرات مستقیم به آسیب‌رسان به لیپیدها (پراکسیداسیون)، پروتئین‌ها و DNA
پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ )	اغلب بر اثر عملکرد آنزیم پراکسید دسموتاز روی سوپراکسید تولید می‌شوند	توسط آنزیم کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز به $H_2O$ و $O_2$ تبدیل می‌شود	به $OH^-$ و $OCl^-$ تبدیل می‌شود که میکروب‌ها و سلول‌ها را تخریب می‌کند
رادیکال هیدروکسیل ( $OH^*$ )	از $H_2O$ و $O_2^-$ توسط واکنش‌های شیمیابی مختلف تولید می‌شود	توسط آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز به $H_2O$ تبدیل می‌شود	تأثیرات مستقیم آسیب‌رسان بر روی لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA
پراکسی‌نیتریت (ONOO <sup>-</sup> )	تعامل با $O_2^-$ و $NO$ با واسطه آنزیم NO سنتاز	تبدیل به نیتریت توسط آنزیمها در میتوکندری و سیتوزول	تأثیرات مستقیم آسیب‌رسان بر روی لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA

## مکانیسم‌های حذف رادیکال‌های آزاد

سیستم‌های آنزیمی و غیرآنزیمی مختلف باعث حذف رادیکال‌های آزاد می‌شود که جاروبگران رادیکال‌های آزاد نام دارند.

۱. آنزیم سوپراکسید دسموتاز (SOD) سرعت تخریب سوپراکسید را افزایش می‌دهد.

۲. گلوتاتیون پراکسیداز (GSH) آنزیم‌هایی هستند که از سلول محافظت می‌کنند. فراوان ترین عضو این نوع GSH-1 است که در سیتوپلاسم تمام سلول‌ها وجود دارد. این آنزیم از واکنش  $2GSH + H_2O_2 \rightarrow GS-SG + 2H_2O$  باعث تخریب  $H_2O_2$  می‌شود. نسبت GSH اکسید شده به GSH احیا شده در سلول بیانگر توانایی سلول برای حذف ROS است.

۳. کاتالاز که در پراکسی‌زوم‌ها وجود دارد باعث تجزیه  $H_2O_2$  می‌شود.

۴. آنتی‌اکسیدان‌ها مثل ویتامین E، A و C و بتاکاروتین مانع تشکیل رادیکال‌های آزاد می‌شوند.

## آسیب سلولی ناشی از ROS

۱. پراکسیداسیون چربی در غشاهای ROS باعث شکستن پیوندهای دوگانه در لیپیدهای غشایی می‌شوند و تولید

پراکسید می‌کنند.  
۲. ایجاد اتصالات متقطع و سایر تغییرات در پروتئین‌ها ROS تشکیل اتصالات متقطع پروتئینی با واسطه گروه‌های سولفیدریل را تسهیل می‌کنند که باعث افزایش تجزیه پروتئین‌ها می‌شود و یا باعث پیچ‌نخوردگی پروتئین می‌شوند.

۳. آسیب DNA. رادیکال‌های آزاد با تیمین موجود در DNA واکنش می‌دهند که سبب شکست DNA و در نتیجه مرگ سلول و آپوپتوز می‌شود.

**نکته مهم:** غلظت‌های پایین ROS در پیامرسانی فیزیولوژیک سلولی دخیل هستند. بنابراین این مولکول‌ها در حالت طبیعی نیز در غلظت کنترل شده در سلول تولید می‌شوند.

## آسیب ناشی از سموم

سموم با دو مکانیسم باعث آسیب سلولی می‌شوند.

۱. سموم با اثر مستقیم؛ مثل کلرید جیوه (مثلاً در صورت خوردن غذای دریایی آلوده) که جیوه به گروه‌های سولفیدریل پروتئین‌های مختلف غشاء متصل می‌شود و باعث مهار تولید ATP و افزایش نفوذنیزی غشاء می‌شود. عوامل شیمی درمانی هم اثر مستقیم آسیب‌رسان دارند. سموم حاصل از میکروارگانیسم‌ها هم در این دسته قرار

ممکن است دیابت نوع ۲ نیز ایجاد کند.

**نکته:** در فیروز کیستیک، چهش ارثی در پروتئین انتقالی غشاء سلول مانع از پیچ خوردن پروتئین می‌شود که نهایتاً تجمع این پروتئین‌ها باعث آسیب سلول می‌گردد.

دارند.

۲. سومون نهفته: یعنی این مواد به طور ذاتی فعال نیستند، بلکه باید توسط سلول به متابولیت فعال تبدیل شوند که این کار عمدتاً توسط سیتوکروم P450 در شبکه اندوپلاسمیک صاف کبد رخ می‌دهد. متابولیت‌های فعال معمولاً باعث تولید ROS می‌شوند. مثلاً تتراکلرید کربن در کبد به یک رادیکال آزاد سمی تبدیل می‌شود که سبب پراکسیداسیون فسفولیپید غشایی می‌شوند. در کمتر از ۳۰ دقیقه تخریب غشاء اندوپلاسمیک باعث مهار ساخت پروتئین‌ها می‌شود و در عرض ۲ ساعت شبکه اندوپلاسمیک صاف متورم می‌شود و ریبوزوم‌ها جدا می‌شوند. آپوپروتئین‌ها کاهش می‌یابند و بنابراین کاهش آنها باعث تجمع چربی در هپاتوسیت‌ها و سایر سلول‌ها می‌شود و کبد چرب ناشی از CCL4 رخ می‌دهد. سپس آسیب میتوکندری ایجاد می‌شود و نقص تولید ATP و نقص انتقال یونی و تورم سلول ایجاد می‌شود. غشاء‌های پلاسمایی نیز توسط آلتییدهای چربی حاصل از پراکسیداسیون آسیب می‌یابند و نهایتاً مرگ سلول رخ می‌دهد.

**نکته:** مکانیسم آسیب استامینوفن نیز مشابه CCL4 است.

## التهاب

یک علت شایع آسیب سلولی التهاب است که توسط پاتوژن‌ها یا سلول‌های نکروتیک یا پاسخ ایمنی خود بدن (مثلاً در بیماری‌های خودایمنی و الربی) ایجاد می‌شود. گلیول‌های سفید محصولاتی ترشح می‌کنند که باعث از بین رفتن بافت میزان می‌شوند.

**رویدادهای مشترک در آسیب سلولی**  
دو اختلال در شرایط پاتولوژیک مختلف در سلول مشاهده می‌شوند و به مکانیسم آغازگر ارتباط ندارند.

## استرس شبکه اندوپلاسمیک

در حالت طبیعی در هنگام تولید پروتئین، چاپرون‌ها، چین خوردن پروتئین را کنترل می‌کنند و اگر پروتئین‌های بیچ نخورده یا بد حفاظتی به نام پاسخ پروتئین چین نخورده ایجاد می‌شود که چاپرون‌ها را فعال می‌کند و باعث حذف این پروتئین‌ها می‌شود. اما اگر مقادیر پروتئین‌های بد بیچ خورده زیاد باشد، سازگاری سلول ناتوان خواهد شد و سیگنال خانواده حسگر BH3-only تولید می‌شود که باعث فعالیت کاسپازها و نهایتاً آپوپتوز می‌شود. تجمع پروتئین‌های بد بیچ خورده در داخل سلول ناشی از افزایش تولید یا کاهش حذف آنها است که علل آن عبارتند از:

- ۱) چهش‌های ژنی ۲) پیری ۳) عفونت‌ها خصوصاً ویروس‌ها ۴) افزایش نیاز به پروتئین‌های ترشحی مثل انسولین در هنگام مقاومت به انسولین ۵) تغییر pH سلول ۶) وضعیت اکسیداسیون احیا، ۷) محرومیت از اکسیژن و گلوکز در هیبیوکسی و ایسکمی.

**نکته مهم:** تجمع پروتئین‌های بد بیچ خورده در بیماری‌های نورودزراتیو مثل آلزایمر، هانتینگتون و پارکینسون رخ می‌دهد و

۱. نارسایی فسفوریلاسیون اکسیداتیو باعث کاهش تولید ATP می‌شود.
۲. نارسایی فسفوریلاسیون اکسیداتیو باعث تولید ROS می‌شود.

## جدول ۲-۴. بیماری‌های ناشی از پروتئین‌های نادرست پیچ خورده

بیماری	پروتئین درگیر	پاتوژن
بیماری‌های ناشی از پروتئین‌های جهش یافته‌ای که تجزیه می‌شوند و کمبود آنها رخ می‌دهد		
فیبروز کیستیک	CFTR	CFTR
هیپرکلسترولمی فامیلی	LDL	گیرنده LDL
بیماری تای - ساکس	زیروحد $\beta$ -هگزوز آمینیداز	کمبود آنزیم لیزوژومی باعث ذخیره گانگلیوزیدهای GM2 در نورون‌ها می‌شود.
بیماری‌های ناشی از پروتئین‌های بد پیچ خورده‌ای که با واسطه استرس ER سبب مرگ سلول می‌شوند		
رتینیت پیگمنتوزا	رودوپسین	پیچ خورده‌گی نادرست رودوپسین باعث از دست رفتن فوتورسپتورها و مرگ سلولی شده و منجر به نابینایی می‌گردد.
بیماری کروتوفل - جاکوب	پریون‌ها	پیچ خورده‌گی غیرطبیعی PrP $\alpha$ باعث مرگ سلول نورونی می‌شود
بیماری آزادایمر	پیتید $\beta$	پیچ خورده‌گی غیرطبیعی پیتیدهای $\beta$ باعث تجمع آنها داخل نورون‌ها و در نتیجه آپوپتوز می‌شود.
بیماری‌های ناشی از پروتئین‌های بد پیچ خورده‌ای که در آنها هم مرگ سلول با واسطه استرس ER و هم کمبود عملکردی پروتئین رخ می‌دهد		
کمبود $\alpha_1$ آنتی‌تریپسین	$\alpha_1$ آنتی‌تریپسین	ذخیره پروتئین‌های فاقد عملکرد در هپاتوسيت‌ها باعث آپوپتوز می‌شود. فقدان فعالیت آنژیمی در ریه‌ها منجر به تخریب بافت الاستیک و ایجاد آمفیزم می‌گردد.

ورود مایعات به سلول و کاهش تولید ATP می‌شود. آسیب به غشاء لیزوژوم باعث نشت آنژیم به سیتوپلاسم و فعال شدن هیدرولازهای اسیدی در pH اسیدی داخل سلول می‌شود و سلول را هضم می‌کند.

### سازگاری سلول با استرس

- نوع فیزیولوژیک که پاسخ به محرك‌های طبیعی مثل هورمون‌ها یا واسطه‌های درونزاد است (مثلاً بزرگ شدن پستان و رحم در دوران بارداری) و یا پاسخ به محرك‌های مکانیکی (مثلاً در استخوان‌ها و عضلات).
- نوع پاتولوژیک در پاسخ به استرس رخ می‌دهد تا سلول ساختار و عملکرد خود را حفظ کند. با این کار سلول تا حدی عملکرد طبیعی خود را از دست می‌دهد مثلاً در افراد سیگاری متاپلازی سنگفرشی در اپی‌تیلیوم برونشی رخ

۳. آسیب میتوکندری باعث تشکیل کانال‌هایی با هدایت بالا در غشاء میتوکندری می‌شود که حفره انتقالی نفوذپذیری میتوکندری نام دارند. این کانال‌ها باعث تغییرات pH می‌شوند که اختلال در فسفویلاسین اکسیداتیو را تشیدید می‌کنند.

۴. میتوکندری حاوی پروتئین‌هایی مثل سیتوکروم C است که وقتی وارد سیتوپلاسم شوند باعث شروع آپوپتوز می‌گردند.

### (B) اختلال در نفوذپذیری غشا

بر اثر آسیب، نفوذپذیری غشاء افزایش می‌یابد. مجهه‌ترین غشاهای آسیب دیده، میتوکندری، غشاء پلاسمایی و لیزوژوم می‌باشند.

- آسیب غشای میتوکندری باعث کاهش تولید ATP می‌شود.
- آسیب غشا پلاسمایی باعث اختلال در تعادل اسمزی و

تمایز یافته است.

۱. هیپرپلازی فیزیولوژیک
- (A) هیپرپلازی هورمونی مثل تکثیر اپیتیلیوم پستان در هنگام بلوغ و حاملگی
- (B) هیپرپلازی جبرانی وقتی که قسمتی از بافت از بین می‌رود. مثلاً وقتی قسمتی از کبد برداشته شود فعالیت میتوزی سلول‌های باقی‌مانده ظرف ۱۲ ساعت شروع می‌شود. در اینجا محرک‌های هیپرپلازی، هورمون‌های پلی‌پتید رشد هستند که توسط هپاتوسیت‌ها و سلول‌های غیرپاراژنی کبد ساخته می‌شوند.
۲. هیپرپلازی پاتولوژیک ناشی از تحریک بیش از حد عوامل هورمونی یا عوامل رشد هستند. مثلاً افزایش اپیتیلیوم رحم پس از قاعده‌گی در پاسخ به استروژن و مهار پروژسترون می‌باشد ولی اگر این تعادل هورمونی مختلط شود، اثر افزایش استروژن باعث هیپرپلازی اندومتر می‌شود که عامل خونریزی رحمی غیرطبیعی است. مثال دیگر هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات در پاسخ به تحریک آندروژن‌ها است.

**نکته مهم:** ویروس‌ها خصوصاً پاپیلوماویروس نیز باعث هیپرپلازی اپیتیلیوم پوست و تولید زگیل پوستی و ضایعات مخاطی می‌شوند.

**نکته مهم:** در وضعیت‌های هیپرپلازی فوق، فرآیند هیپرپلازی تحت کنترل است و اگر عامل محرک حذف شود، هیپرپلازی از بین می‌رود. این مسأله تفاوت هیپرپلازی با سرطان است، زیرا سرطان پاسخ به محرک‌های کنترل نشان نمی‌دهد.

**نکته مهم:** هیپرپلازی پاتولوژیک می‌تواند زمینه اولیه سرطان را باشد، مثل هیپرپلازی اندومتر که خطر سرطان اندومتر را افزایش می‌دهد.

## آتروفی

کوچکشدن اندازه سلول به دلیل از دست رفتن ماده سلولی است. سلول‌های آتروفیک کوچک هستند ولی زنده می‌باشند.

علل آتروفی عبارتند از:

۱. کاهش بارکاری مثل بی‌حرکت شدن اندام در شکستگی‌ها
۲. از دست رفتن عصب‌دهی
۳. کاهش جریان خون
۴. تغذیه ناکافی
۵. از دست رفتن تحریک اندوکرین

می‌دهد.

## هیپرتروفی

افزایش در اندازه سلول‌ها و در نتیجه اندازه عضو است. یعنی سلول جدیدی تولید نمی‌شود و فقط سلول‌های موجود بزرگ می‌شوند که به دلیل افزایش پروتئین‌ها و ارگانل‌های آنهاست. هیپرتروفی می‌تواند فیزیولوژیک یا پاتولوژیک باشد و ناشی از عوامل هورمونی یا محرک‌های رشد یا افزایش نیاز عملکرد می‌باشد.

۱. بزرگی فیزیولوژیک رحم در طول حاملگی ناشی از هیپرتروفی و هیپرپلازی عضله صاف بر اثر تحریک استروژن است. ولی در عضله مخطط توانایی تقسیم وجود ندارد و فقط هیپرتروفی رخ می‌دهد.

**نکته:** بزرگی اندام وزنه‌برداران حاصل هیپرتروفی عضلات اسکلتی است.

۲. هیپرتروفی پاتولوژیک مثل بزرگی قلب بر اثر افزایش فشار خون یا بیماری دریچه آنورت. میوکارد توانایی تقسیم ندارد و بنابراین در پاسخ به افزایش بارکاری هیپرتروفی پیدا می‌کند.

در هیپرتروفی قلبی دو سیگنال دخالت دارند: ۱) محرک مکانیکی مثل کشش (۲) واسطه‌های محلول مثل عوامل رشد و هورمون‌های آدرنرژیک.

این محرک‌ها پیام‌رسانی را فعال کرده و زن‌های خاص فال شده و پروتئین‌های ساختاری و عوامل رشد تولید می‌شوند. بنابراین در داخل سلول پروتئین‌ها و میوپلیامان‌های بیشتری ساخته می‌شود. پروتئین‌های انتقباضی از شکل بالغ به شکل جنبینی تغییر می‌یابند. مثلاً شکل زنجیره سنگین میوزین  $\beta$  جایگزین نوع  $\alpha$  می‌شود، زیرا نوع  $\beta$  دارای انتقباض کنتر و مصرف انرژی کمتر است.

در صورتی که استرس بر طرف نشود، هیپرتروفی طول کشیده می‌تواند باعث آسیب سلول شود. در قلب این موضوع باعث تغییرات دیزراطیو الیاف میوکارد می‌گردد که مهم‌ترین آنها عبارتند از: قطعه‌قطعه شدن و از بین رفتن میوپلیامن‌ها. نتیجه نهایی تغییرات دیزراطیو فوق، اتساع بطن و نارسایی قلب است.

## هیپرپلازی

به معنای افزایش تعداد سلول‌های یک عضو است که معمولاً بر اثر تکثیر سلول‌های تمایز یافته و در برخی موارد سلول‌های کمتر

یافته است.

### تجمعات داخل سلولی

تحت بعضی شرایط مقادیر غیرطبیعی مواد مختلف در سلول تجمع می‌یابند. محل تجمع معمولاً درون سیتوپلاسم یا ارگانل‌ها (لیزوزوم) یا هسته می‌باشد.

مسیرهای اصلی تجمع مواد غیرطبیعی عبارتند از: ۱) حذف یا تخریب ناکافی ۲) تولید بیش از حد ماده درونزاد ۳) رسوب مواد غیرطبیعی بروزداد.

مثال‌هایی از تجمعات عبارتند از:

۱. **تغییر چربی (استئاتوز)** یعنی تجمع تری‌گلیسریدها در سلول‌های پارانشیمی. این تغییر عمدتاً در کبد دیده می‌شود ولی در قلب، عضله اسکلتی و کلیه نیز دیده می‌شود.

استئاتوز بر اثر سوموم، سوعدتیه پروتئین، دیابت شیرین، چاقی و کمبود اکسیژن رخ می‌دهد.

**نکته مهم:** در کشورهای غربی مهم‌ترین عامل استئاتوز کبد (کبد چرب) سوءصرف الكل و دیابت همراه با چاقی هستند.

۲. **تجمع کلسترول و استرهای کلستریل.** ممکن است در سلول‌های فاگوسیته کننده در طی فرآیند پاتولوژیک لیپیدها (تری‌گلیسرید، کلسترول و استر کلستریل) تجمع یابند. علل این فرآیند افزایش جذب یا کاهش کاتابولیسم چربی است.

**نکته مهم:** مهم‌ترین بیماری در این نوع، آتروکلرولوز است.

۳. **پروتئین‌ها:** شیوع تجمعات پروتئینی قابل رویت کمتر از تجمعات لیپیدی است. ممکن است این تجمعات در صورت تولید زیاد پروتئین یا در اختیار قرارگرفتن مقادیر زیاد پروتئین‌ها رخ دهد.

(A) در کلیه در صورت نشت زیاد پروتئین از گلومرول (در سندروم نفروتیک) مقادیر زیادی پروتئین بازجذب شده و وزیکول‌های پروتئینی در لوله‌های پیچیده پروگریمال ظاهر می‌شوند که ظاهرشدن قطرات هیالن سیتوپلاسمی صورتی رنگ مشخصه این فرآیند برگشت‌پذیر است.

(B) تجمع بیش از حد ایمونوگلوبولین‌ها در شبکه اندوپلاسمیک خشن در پلاسماس‌ها باعث ایجاد اجسام راسل مدور و اثوزینوفیلیک (قرمز) می‌شود.

(C) تجمع رسوبات الكل هیالن در کبد

(D) تجمع کلاغه‌های نوروفیریالاری در نورون‌ها

۴. **گلیکوژن:** مثلاً در دیابت شیرین کنترل نشده، گلیکوژن در اپی‌تیلیوم کلیه، میوسیت‌های قلبی و سلول‌های بتای جزایر

۶ پیری (آتروفی) (Senile)

**نکته:** آتروفی فیزیولوژیک مثلاً در یائسگی رخ می‌دهد که باعث کوچکشدن رحم می‌شود.

آتروفی سلول حاصل کاهش تولید پروتئین و افزایش تخریب پروتئین است.

کاهش تولید پروتئین در اثر کاهش فعالیت متابولیک است، ولی تخریب پروتئین بر اثر مسیر یوبی‌کیتین - پروتازوم است که با فعال شدن آنزیم یوبی‌کینین لیگاز باعث فعال شدن پروتازوم می‌شود.

**نکته مهم:** کاشکسی در سرطان حاصل همین فعالیت پروتازوم‌ها است.

**نکته:** در بسیاری از موارد آتروفی، با اتوفاژی و افزایش تعداد واکوئل‌های اتوفاژیک همراه است.

### متاپلازی

متاپلازی تغییری است که در آن یک نوع سلول بالغ (اپی‌تیلیال یا مزانشیمال) جایگزین نوع دیگری سلول بالغ می‌شود.

**نکته:** متاپلازی نوعی پاسخ به استرس است و حاصل برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های بنیادی در یک مسیر جدید است. مثال‌های متاپلازی عبارتند از:

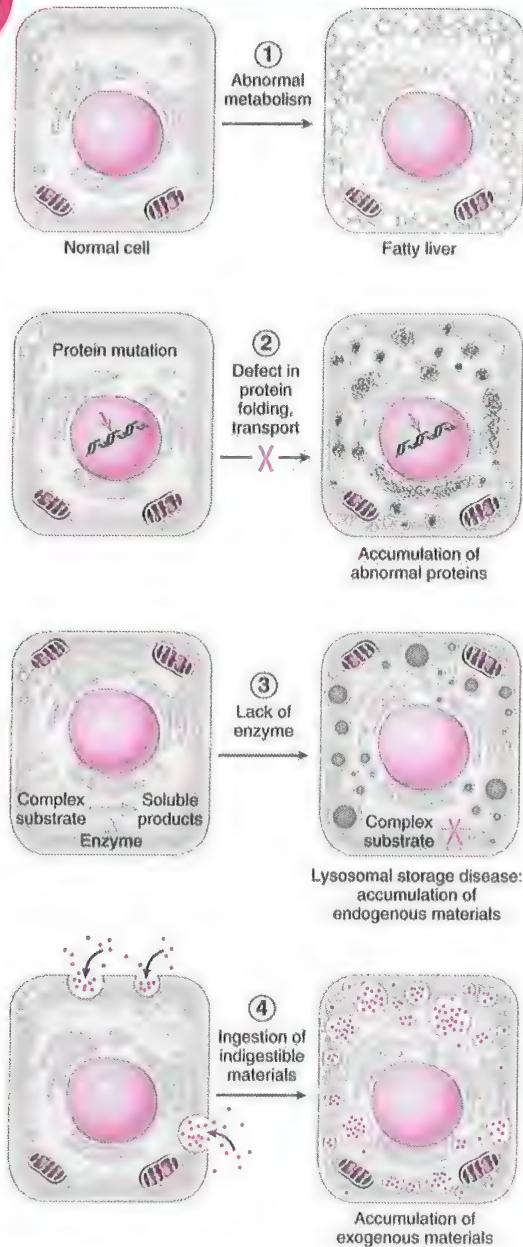
۱. در افراد سیگاری اپی‌تیلیوم استوانه‌ای مژکدار طبیعی در نای و برونش به اپی‌تیلیوم سنگفرشی مطابق تبدیل می‌شود. چرا که این نوع اپی‌تیلیوم در برابر دود سیگار تحمل بیشتری دارد. البته اپی‌تیلیوم سنگفرشی توانایی ترشح موکوس و پاکسازی مژکی را ندارد.

**نکته مهم:** ویتامین A برای تمايز اپی‌تیلیوم طبیعی ضروری است و بنابراین کمبود ویتامین A باعث متاپلازی سنگفرشی در اپی‌تیلیوم تفسی می‌شود.

۲. در ریفلاکس مزمن معده، اپی‌تیلیوم سنگفرشی مطابق در قسمت تحتانی مری به اپی‌تیلیوم استوانه‌ای معده‌ای یا روده‌ای تبدیل می‌شود.

۳. متاپلازی در سلول‌های مزانشیمالی که معمولاً پاتولوژیک است، مثلاً کاهی در بافت نرم استخوان‌سازی رخ می‌دهد.

**نکته مهم:** محرک‌هایی که باعث القای متاپلازی می‌شوند می‌توانند باعث بدخیمی شوند مثلاً متاپلازی سنگفرشی اپی‌تیلیوم تنفسی با سرطان ریه نوع سنگفرشی ارتباط دارد. بنابراین متاپلازی می‌تواند باعث افزایش استعداد بدخیمی شود. **نکته مهم:** متاپلازی یک نوع تغییر در فنوتیپ سلول‌های تمايز



**شکل ۲-۲.** مکانیسم‌های تجمع داخل سلولی: ۱) متابولیسم غیرطبیعی، مانند تغییر چربی در کبد، ۲) جهش‌هایی که منجر به تغییر در چین خوددن پروتئین و انتقال آن می‌شوند، به طوری که مولکول‌های ناقص در داخل سلول تجمع می‌یابند، ۳) نقص یک آنزیم حیاتی که مسؤول شکست ترکیبات خاصی است، و باعث تجمع سویستراها در لیزوژوم‌ها می‌شود، مثل بیماری‌های ذخیره لیزوژومی و ۴) ناتوانی در تجزیه ذرات فاگوسیتوز شده، مثل تجمع رنگدانه کربن.

لانگرهاں تجمع می‌یابد.

**نکته:** در بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوژن یا گلیکوژنوزها هم گلیکوژن تجمع می‌یابد.

#### ۵. رنگدانه‌ها (پیگمان‌ها)

ممکن است بروز زاد باشند مثل کربن یا درون زاد باشند مثل لیپوفوشین، ملانین و مشتقات هموگلوبین.

شایع‌ترین رنگدانه بروز زاد است که آلاینده هواست. کربن استنشاق شده توسط ماکروفازهای آلوئی فاگوسیتوز شده و از طریق مجاری لنفاوی به گرههای لنفاوی تراکوبورنشیال منتقل می‌شود. تجمع رنگدانه کربن باعث سیاهشدن گرههای لنفاوی و پارانشیم ریه می‌شود (آنراکوز).

رنگدانه‌های درونزاد عبارتند از:

**(A) لیپوفوشین:** که رنگدانه فرسودگی نام دارد. یک ماده نامحلول گرانولر به رنگ زرد مایل به قهوه‌ای است که در افزایش سن یا آتروفی بافت‌ها به خصوص در کبد، مغز و قلب تجمع می‌یابد.

لیپوفوشین حاصل تجمع کمپلکس‌های چربی و پروتئین بر اثر پراکسیداسیون لیپیدهای غیراشباع در غشاء سلولی است.

**نکته مهم:** لیپوفوشین آسیب‌رسان نیست ولی نشانه آسیب‌های گذشته می‌باشد.

**نکته:** رسوپ لیپوفوشین زیاد نمایی به بافت می‌دهد که آتروفی قهوه‌ای نام دارد.

**(B) ملانین:** به رنگ قهوه‌ای سیاه بوده و در ملانوسیت‌های اپیدرم تولید می‌شود و به عنوان محافظ در برابر UV عمل می‌کند. این رنگدانه در کراتینوسیت‌های لایه بازآل پوست تجمع پیدا می‌کند (عامل کک و مک).

**(C) هموسیدرین:** یک رنگدانه گرانولار مشتق از هموگلوبین به رنگ زرد طلایی تا قهوه‌ای است که در صورت افزایش موضعی یا سیستمیک آهن تجمع می‌یابد. آهن در حالت طبیعی با آپوفریتین ترکیب شده و به صورت دانه‌های فریتین ذخیره می‌شود. هموسیدرین تجمعات بزرگی از این دانه‌های فریتین است که با میکروسکوپ نوری دیده می‌شوند.

**نکته مهم:** رسوپات آهن را فقط می‌توان با رنگ‌آمیزی آبی پروس مشاهده کرد.

**نکته مهم:** حضور مقادیر اندک هموسیدرین در فاگوسیت‌های مغز استخوان و طحال و کبد طبیعی است. ولی رسوپ بیش از حد آن هموسیدریز نام دارد که پاتولوژیک است.

## کلسفیکاسیون‌های پاتولوژیک

عروق، کلیه، ریه و مخاط معده رخ می‌دهد. رسوبات کلسیم مشابه کلسفیکاسیون دیستروفیک هستند.

**نکته مهم:** این رسوبات معمولاً باعث اختلالات بالینی نمی‌شوند ولی کلسفیکاسیون گسترده در ریه‌ها در رادیوگرافی مشاهده شده و اشکالات تنفس ایجاد می‌کند.

**نکته:** رسوبات کلسیم وسیع در کلیه (نفروکلسینوز) می‌تواند باعث آسیب کلیوی شود.

### پیری سلولی

پیری توسط تعدادی از ژن‌ها و مسیرهای پیام‌رسان تنظیم می‌شود. پیری حاصل کاهش پیشرونده طول عمر و فعالیت عملکردی سلول‌ها می‌باشد. چندین اختلال در پیری سلول دخیلنده:

۱. **تجمع جهش‌ها در DNA** در صورتی که جهش‌ها توسط ترمیم کننده‌های DNA اصلاح نشوند، پایدار مانده و باعث پیری می‌شوند.

۲. **کاهش تکثیر سلولی.** سلول‌های طبیعی (جز سلول‌های بنیادی) ظرفیت محدودی برای تکثیر دارند و نهایتاً به کهولت تکثیری می‌رسند.

**نکته مهم:** در یک سبدرم نادر به نام ورنر (Werner) که با پیری زودرس مشخص می‌شود سلول‌ها کاهش طول عمر را نشان می‌دهند.

علت کهولت تکثیری، کوتاهشدن تلومرها می‌باشد. تلومرها توالی‌های کوتاه تکراری در انتهای کروموزوم هستند که تکثیر کامل انتهای کروموزوم را تضمین کرده و مانع چسبیدن و تجزیه انتهای کروموزوم می‌شوند. وقتی سلول‌های سوماتیک تکثیر می‌شوند، قسمت کوچکی از تاومر تکثیر نشده و تلومر به صورت پیشرونده کوتاه می‌شود و با کوتاهشدن تلومرها، پیام توقف چرخه سلول ایجاد می‌شود.

آنزیم تلومراز باعث اضافه‌شدن نوکلئوتید به تلومر شده تا طول آن حفظ شود.

**نکته مهم:** در حالت طبیعی تلومراز در سلول‌های زایا بیان شده و در سلول‌های بنیادی نیز به میزان کم وجود دارد ولی در اکثر سلول‌های سوماتیک وجود ندارد. بنابراین با افزایش سن سلول بالغ، تلومر کوتاهتر شده و از چرخه سلول خارج شده و تکثیر نمی‌شوند.

**نکته مهم:** در سلول‌های سرطانی، تلومراز مجدداً فعال می‌شود و طول تلومر حفظ می‌گردد و بنابراین سلول به صورت نامحدود

ناشی از رسوب غیرطبیعی املاح کلسیم همراه با مقادیر کمی آهن و منیزیم و مواد معدنی است. کلسفیکاسیون دو نوع دارد:

۱. کلسفیکاسیون دیستروفیک: در این حالت متاپولیسم کلسیم طبیعی است ولی کلسیم در بافت آسیب دیده یا مرده و نکروتیک رسوب می‌کند.

کلسفیکاسیون دیستروفیک در ضایعات آترواسکلروتیک پیش‌رفته دیده می‌شود.

**نکته:** کلسفیکاسیون دریچه‌های قلبی آسیب دیده یا مسن می‌تواند حرکت دریچه را مختل کند.

**نکته:** کلسفیکاسیون دیستروفیک دریچه آثورت عامل مهم تنگی آثورت سالماندان است.

کلسفیکاسیون دیستروفیک با رسوب فسفات کلسیم کریستالی در خارج سلول شروع می‌شود. البته می‌تواند در میتوکندری‌های داخل مرگ نیز صورت گیرد. تجمعات به صورت کریستال افزایش می‌یابند و رسوب می‌کنند.

۲. کلسفیکاسیون متابستاتیک: این نوع کلسفیکاسیون با هیپرکلسمی همراه است و می‌تواند در بافت‌های طبیعی رخ دهد. علل اصلی هیپرکلسمی عبارتند از:

(A) افزایش ترشح PTH توسط تومورهای اولیه پاراتیروئید یا ساخته شدن پروتئین مرتبط با PTH توسط تومورهای بدخیم

(B) تخریب استخوان مثلاً در بیماری پازه، بی حرکتی یا تومورها (مولتیپل میولوما، لوکمی، متابستاز اسکلتی)

(C) اختلالات و استهله به ویتامین D مثل مسمومیت با ویتامین D و سارکوپیدوز

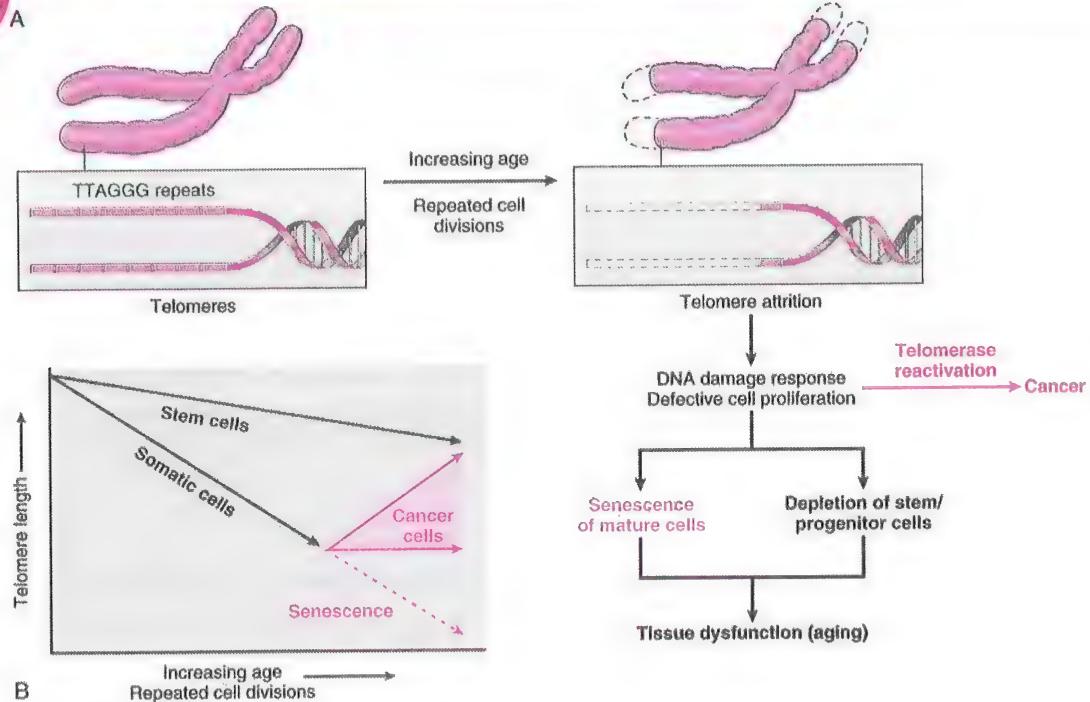
(D) نارسایی کلیه که در آن احتباس فسفات باعث هیپرپاراتیروئیدی ثانویه می‌شود.

### ریخت‌شناسی کلسفیکاسیون

املاح کلسیم رسوب یافته به صورت گرانول یا توده‌های ظرفی سفیدرنگ بوده و به صورت رسوبات ریگ مانند دیده می‌شوند. (A) کلسفیکاسیون دیستروفیک در مناطق نکروز پنیری سلی شایع است.

در بررسی میکروسکوپی، کلسفیکاسیون به صورت رسوبات داخل سلولی یا خارج سلولی بازوفیلیک (آلریزگ) دیده می‌شود.

(B) کلسفیکاسیون متابستاتیک عمدتاً در بافت بینایینی



شکل ۲-۳. نقش تلومرها و تلومراز در کهولت تکثیری سلول. (A) مکانیسم‌ها و پیامدهای استهلاک تلومر. تقسیمات مکرر سلول در طی روند پیری سبب کوتاه شدن پیشرونده تلومرها می‌شود که خود باعث آغاز شدن کهولت و از دست رفتن ذخایر سلول‌های بنیادی می‌گردد. (B) استهلاک تلومر مشخصه سلول‌های سوماتیک است. سلول‌های بنیادی تلومرها خود را حفظ می‌کنند و بنابراین چرخه‌های تکثیری بیشتری را به انجام می‌رسانند. سلول‌های سرطانی اغلب تلومراز را فعال می‌کنند و بنابراین قادرند تلومرها خود را حفظ کنند.

فعالیت مسیر پیامرسانی گیرنده عامل رشد شبه انسولینی (IGFR) می‌باشد که کاهش فعالیت این مسیر سبب کوتاه شدن سرعت رشد و متابولیسم می‌شود و باعث کاهش خطای تکثیر DNA می‌گردد. همچنین محدودیت کالری، اینمی را تقویت می‌کند.

۴. التهاب پایدار: با افزایش سن تجمع سلول‌های آسیب دیده و مواد درونزاد باعث فعال شدن مسیر اینفلامازوم شوند. التهاب باعث آترواسکلروز و دیابت ۲ می‌شود. سایتوکاین‌ها نیز باعث فرآیند پیری می‌شوند.

**نکته مهم:** محدودیت کالری و فعالیت بدنی باعث کاهش روند پیری، ولی استرس‌ها به دلیل افزایش تولید گلوكورتيکوئیدها باعث تسریع پیری می‌شوند.

و تکثیر می‌گردد.  
**نکته مهم:** اختلال تلومر در بیماری‌ها نقش دارد که تلومر پیاتی نام دارند و عبارتند از:  
(A) کم خونی آپلاستیک و سایر سایتوپنی‌ها  
(B) سفید شدن زودرس موها  
(C) اختلالات رنگدانهای پوست و ناخن  
(D) فیبروز ریه و کبد

۳. مختل شدن هوموستاز پروتئین: به دلیل کاهش ترجمه پروتئین و اختلال در چاپون‌ها و پروتئازوم، توانایی سلول در تولید پروتئین طبیعی کاهش می‌یابد.

**نکته مهم:** محدودیت دریافت کالری روند پیری را متوقف می‌کند. یکی از مسیرهای مرتبط با محدودیت کالری، کاهش

## فصل

### ۳

# التهاب و ترمیم

## التهاب

التهاب پاسخ بافت‌های رگدار به عفونت‌ها و آسیب بافتی است که سلول‌های میزبان را برای حذف عوامل آسیب‌رسان به محل مورد نیاز منتقل می‌کند.

واسطه‌های دفاعی بدن گلbul‌های سفید فاگوسیتیک، آنتی‌بادی‌ها و کمپلمان هستند. بیشتر این واسطه‌ها در حال گردش بوده و می‌توانند به سرعت به هر نقطه‌ای برسند ولی برخی از آنها مستقر در بافت هستند.

مراحل واکنش التهابی عبارتند از:

- عامل آسیب‌رسان توسط سلول‌ها و مولکول‌های میزبان شناسایی می‌شوند.

- گلbul‌های سفید و پروتئین‌های پلاسمایی از گردش خون به محل عامل آسیب‌رسان فراخوانده می‌شوند.

- گلbul‌های سفید و پروتئین‌ها فعال شده و عامل آسیب‌رسان را تخریب می‌کنند.

- واکنش التهابی کنترل و خاتمه می‌یابد.

- بافت آسیب دیده ترمیم می‌شود.

التهاب دو شکل دارد: حاد و مزمن.

التهاب حاد پاسخ اولیه سریع به عفونت‌ها و آسیب بافتی است که ظرف چند دقیقه تا چند ساعت رخ داده و دوره کوتاهی دارد و معمولاً تا چند روز طول می‌کشد.

ویژگی اصلی التهاب حاد خروج مایع و پروتئین‌های پلاسمای و مهاجرت گلbul‌های سفید (عمدتاً نوتروفیل‌ها) است. اگر پاسخ حاد نتواند آسیب را فروکش کند، تبدیل به التهاب مزمن می‌شود. التهاب مزمن دو فرم دارد:

۱ - به دنبال التهاب حاد رخ دهد.

۲ - به صورت اولیه (خودبخود) رخ دهد.

التهاب مزمن دوره طولانی داشته و با تخریب بافتی، حضور لنفوسیت‌ها و ماکروفازها و تکثیر عروق خونی و فیبروز همراه است.

التهاب توسط واسطه‌های شیمیایی القا می‌شود که توسط میزبان تولید می‌شوند.

هنگامی که میکروب وارد بافت می‌شود سلول‌های مقیم بافت مثل ماکروفازها، سلول دندریتیک و ماستسل‌ها حضور عفونت یا آسیب را حس می‌کنند و سایتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که باعث تنظیم واکنش التهابی می‌شوند. همچنین پروتئین‌های پلاسمایما میکروب‌ها و اکشی می‌کنند. همچنین پروتئین‌های تولید می‌کنند. برخی از این واسطه‌ها خروج پلاسمای گلbul‌های سفید را به محل آسیب تحریک می‌کنند.

تظاهرات خارجی التهاب عبارتند از:

۱ - گرمای (Calor)

۲ - توم (Tumor)

۳ - قرمزی (Rubor)

۴ - درد (Dolor)

۵ - اختلال عملکرد (Function laesa)

اگرچه پاسخ التهابی در ابتدا محافظت کننده است ولی در برخی موارد باعث ایجاد بیماری می‌شود و آسیبی ایجاد می‌کند که ویژگی بارز آن می‌باشد.

مثلاً واکنش ایمنی نسبت به عفونت‌ها اغلب با آسیب بافتی موضعی مثل درد و اختلال عملکرد همراه است که این عاقب

## جدول ۳-۱. ویژگی‌های التهاب حاد و مزمن

ویژگی	حاد	مزمن
شروع	سریع: دقیقه‌ها تا ساعت‌ها	کند: روزها
ارتشاف سلولی	عمدتاً نوتوفیل	مونوپیت‌ها / ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها
آسیب بافتی، فیبروز	معمولًا خفیف و خودمحدودشونده است	می‌تواند شدید و پیش‌رونده باشد
علایم موضعی و سیستمیک	واضح	کمتر

## جدول ۳-۲. اختلالات ناشی از واکنش‌های التهابی

آسیب	اختلالات*	سلول‌ها و مولکول‌های دخیل در
		حداد
نوتوفیل‌ها	سندرم زجر تنفسی حاد	آسم
آوزینوفیل‌ها، آنتی‌بادی‌های IgE	آرتریت	آنتی‌بادی‌ها و کمپلمان، نوتوفیل‌ها
گلومرولونفریت	آسم	مونوپیت‌ها
ساپتوکاین‌ها	آرتریت	ساپتوکاین‌ها
شوك سپتیک	آسم	
	آرتریت	لنسفوسیت‌ها، ماکروفاژها، آنتی‌بادی‌ها
	آسم	آوزینوفیل‌ها
	آرتریت	آنتی‌بادی‌های IgE
	آرتریت	ماکروفاژها، لنسفوسیت‌ها
	آرتریت	ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها

۴. واکنش‌های ایمنی (که ازدیاد حساسیت نام دارد) باعث التهاب می‌شوند. البته مواد درون‌زا نیز می‌توانند باعث التهاب شوند مثل کریستال اورات (نقرس) و کریستال کلسترول (اترواسکلروز).

۵. واکنش‌های ایمنی (که ازدیاد حساسیت نام دارد) باعث آسیب سیستم ایمنی به خود فرد می‌شوند. که دو فرم دارند: (A) واکنش‌های ایمنی علیه آنتی‌زن خودی هدف‌گیری می‌کنند و باعث خودایمنی می‌شوند. (B) واکنش نامناسب به مواد محیطی یا میکروب‌ها باعث آرژی می‌شوند. این واکنش‌ها از آنجا که مزمن هستند، پایدار مانده و درمان آنها مشکل است.

خودمحدود شونده هستند ولی در تعدادی از بیماری‌ها این واکنش‌ها به درستی هدایت نمی‌شوند (مثلاً در بیماری‌های خودایمنی) و یا علیه مواد محیطی بی‌ضرر رخ می‌دهد (مثل آرژی‌ها) و یا واکنش التهاب بیش از حد طولانی می‌شود (عفونت با میکروب‌های مقاوم).

**نکته:** واکنش‌های التهابی زمینه‌ساز بیماری‌های مزمن مثل آرتریت روماتوئید، اترواسکلروز، فیبروز ریوی و ازدیاد حساسیت نسبت به گزش حشرات و داروها هستند. همچنین التهاب در بیماری‌های متابولیک و دی‌زراطیو و ژنتیک می‌توانند نقش داشته باشند مثل دیابت نوع ۲ و آلزایمر و سرطان.

به همین دلیل داروهای ضد التهاب در حال گسترش هستند.

التهاب ناقص و کمتر از حد نیز مسئول بیماری‌های جدی است. معمولًا التهاب ناقص ناشی از کاهش تعداد WBC‌ها در سرطان و یا سرکوب مغز استخوان یا رد پیوند است.

التهاب زمانی پایان می‌یابد که عامل آسیب‌رسان برطرف شود. واسطه‌های التهاب تخریب شده و گلوبول‌های سفید نیمه عمر کوتاه دارند. مکانیسم‌های ضد التهاب نیز فعال می‌شوند و التهاب را خاموش می‌کنند. مرحله بعد ترمیم باقی است که از طریق بازسازی سلول‌های باقیمانده انجام شده و نقاچیں باقی‌مانده توسط بافت همبند (تشکیل اسکار) برمی‌گردد.

## علل التهاب

۱. عفونتها و سوموم باکتریایی، ویروسی، قارچ، انگلی شایع‌ترین علل التهاب هستند.
۲. نکروز بافتی به دنبال ایسکمی (کاهش جریان خون) و تروما و آسیب فیزیکی و شیمیایی (سوختگی، سرمازدگی، پرتوتابی و مواد شیمیایی)
۳. اجسام خارجی (مثل تراشه‌ها و گرد و خاک و بخیه) به خودی خود یا به دلیل آسیب بافتی و یا حمل میکروب‌ها

می‌شود که شامل سایتوکاین‌هایی که التهاب را القا می‌کند و همچنین سایتوکاین‌های ضد ویروسی (ایتترفرون‌ها) و سایتوکاین‌های فعال کننده لنفوцит‌ها می‌باشند.

۲. **حسکرها آسیب سلولی**: در تمام سلول‌ها گیرنده‌های سیتوزولی هستند که مولکول‌های آزاد شده ناشی از آسیب سلول را شناسایی کرده که به عنوان الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMP) شناسایی می‌شوند. این مولکول‌های آزاد شده عبارتند از:

(A) اسید اوریک (حاصل شکستن DNA)

(B) ATP (آزاد شده از میتوکندری‌ها)

(C) کاهش پتانسیم داخل سلولی که بیانگر از دست دادن یون‌ها در جریان آسیب سلولی است.

(D) DNA (در حالت طبیعی محدود به هسته است ولی در جریان آسیب به سیتوپلاسم آزاد می‌شود).

گیرنده‌های سیتوزولی فوق یک کمپلکس سیتوزولی به نام اینفلامازوم را فعال می‌کنند که باعث تولید اینترلکین ۱ می‌شود. IL-1 گلوبول‌های سفید را فراخوانده و باعث تحریک التهاب می‌شود.

**نکته مهم**: جهش کسب عملکرد در گیرنده‌های سیتوزولی باعث بیماری‌های نادری به نام سندروم خودالتهابی می‌شوند که با التهاب خودبخودی بروز می‌کند و آنتاگونیست‌های IL-1 درمان مؤثری برای آن هستند.

**نکته مهم**: اینفلامازوم در واکنش التهابی به کریستال اورات (نقرس)، کریستال کلسترول (آترواسکلروزیس)، چربی‌ها (سندروم متابولیک و دیابت) و روسوب آمیلوئید در مغز (آلزایمر) نقش دارد.

۳. **پروتئین‌های در گردش**: چند پروتئین پلاسمایی میکروبها را شناسایی و باعث التهاب می‌شوند.

(A) یک پروتئین در گردش به نام لکتین متصل شونده به مانوز که قندهای میکروبی را شناسایی کرده و باعث بلح میکروبها و فعال سازی کمپلمان می‌شود.

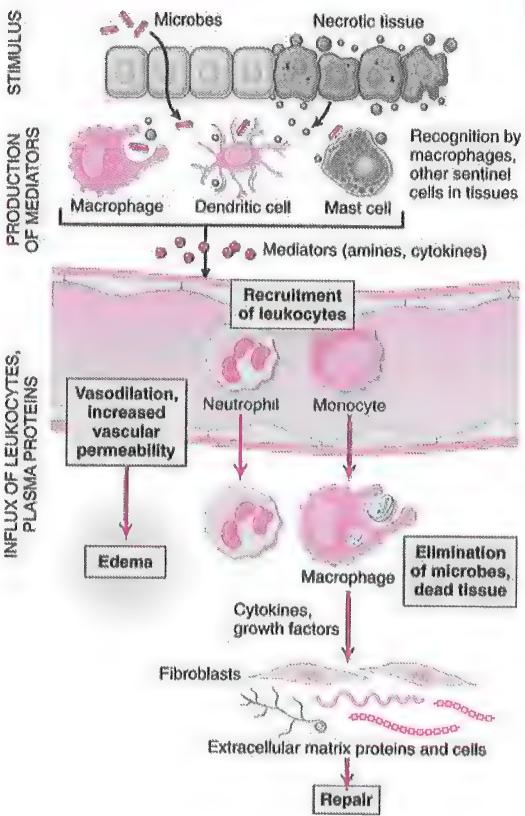
(B) پروتئین‌های دیگری به نام کالکتین که به میکروبها متصل و باعث فاگوسیتوز می‌شوند.

(C) سیستم کمپلمان که علیه میکروبها عمل می‌کند.

## التهاب حاد

سه جزء اصلی دارد:

۱. انساع عروق کوچک که باعث افزایش جریان خون می‌شود.
۲. افزایش نفوذپذیری عروقی ریز که باعث خروج پروتئین‌های



شکل ۱-۳. توالی وقایع در یک واکنش التهابی. ماکروفازها و سایر سلول‌ها در بافت، میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده را شناسایی کرده و واسطه‌هایی را آزاد می‌نمایند که واکنش‌های عروقی و سلولی التهاب را آغاز می‌کنند. فراخوانی پروتئین‌های پلاسمایی از خون نشان داده نشده است.

## شناسایی میکروبها و سلول‌های آسیب دیده

اولین قدم در پاسخ التهابی شناسایی میکروبها و سلول‌های نکروزه توسط گیرنده‌های سلولی و پروتئین‌های در گردش است.

۱. **گیرنده‌های سلولی برای میکروب‌ها**: فاگوسیت‌ها و سلول‌های دندریتیک و بسیاری سلول‌های دیگر گیرنده‌هایی بیان می‌کنند که پاتوژن را شناسایی کنند. سر دسته آنها گیرنده شبه TLR (TLR) است. این گیرنده‌ها در غشاء پلاسمایی و اندوزوم قرار دارند. TLRها میکروب‌ها مشترک هستند به نام الگوی مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMP) شناسایی می‌کنند. شناسایی این گیرنده‌ها سبب تولید پروتئین‌های ترشحی

## جدول ۳-۳. خصوصیات نوترووفیل‌ها و ماکروفاژها

ماکروفاژها	نوترووفیل‌ها	منشا
● HSC‌ها در مغز استخوان (در واکنش‌های التهابی) ● بسیاری از ماکروفاژهای مقیم در بافت: سلول‌های بنیادی در کیسه زده یا کبد جنبی (در اوایل تکامل) ● ماکروفاژهای التهابی: روزها تا هفت‌ها ● ماکروفاژهای مقیم در بافت: سال‌ها	HSC‌ها در مغز استخوان	منشا
	● ۱-۲ روز	طول عمر در بافت
● سریع، کوتاه‌مدت، اغلب دگرانولاسیون و طولانی‌تر، کندتر، غالباً وابسته به رونویسی ژن جدید ● با اهمیت کمتر سریعاً با شکل‌گیری فاگوسیت اکسیداز (انفجار تنسی) القامی شود	● پاسخ به محرک‌های فعال کننده ● فعالیت آنژیمی	● اکسید نیتریک ● دگرانولاسیون
● به دنبال فعال‌سازی رونویسی iNOS القامی شود ● پاسخ اصلی، با بازآرایی اسکلت سلولی القامی شود	● سطوح پایین یا هیچ ● سطوح پایین یا هیچ	● تولید سیتوکاین ● ترشح آنژیم‌های لیزوزومی
● فعالیت عملکردی اصلی، نیازمند فعال‌سازی رونویسی ژن‌های سیتوکاین ● کمتر	● با خروج محتویات هسته‌ای سریعاً القامی شود ● با اهمیت	● NET تشکیل
		● پلاسمای گلوبول‌های سفید از خون می‌شود.

● مهاجرت گلوبول‌های سفید از عروق کوچک و تجمع آنها در خارج سلولی خونی از سیستم عروقی.

**نکته مهم:** چرک (اگزودای چرکی) یک اگزودای التهابی غنی از گلوبول‌های سفید (نوترووفیل‌ها) و بقایای سلول‌های مرده و میکروب‌ها می‌باشد.

● مهاجرت گلوبول‌های سفید از عروق کوچک و تجمع آنها در محل آسیب.

**تغییرات ایجاد شده در جریان خون و قطر عروق**

- اتساع عروق به دنبال اثر واسطه‌ها مثل هیستامین روی عضله صاف رخ می‌دهد. اتساع عروقی ابتدا آرتربیول‌ها را متسع می‌کند و سپس یک بستر مویرگی جدید را ایجاد می‌کند. جریان خون افزایش می‌یابد که عامل ایجاد گرما و قرمزی در محل التهاب است.

- پس از اتساع عروقی افزایش نفوذپذیری عروق کوچک رخ داده و مایع اگزوداتیو به سمت بافت‌های خارج عروقی خارج می‌شود.

- از دست دادن مایع و افزایش قطر عروق باعث کندی جریان خون، تقلیل گلوبول‌های قرمز و افزایش ویسکوزیته خون می‌شود. این تغییرات باعث استاز خون و پرشدگی عروق

**و واکنش‌های عروقی در التهاب حاد**  
شامل تغییر جریان خون و نفوذپذیری عروق است که باعث افزایش حرکت پروتئین‌های پلاسمای گلوبول‌های سفید به خارج جریان خون و به سمت محل عفونت می‌شوند.

**اگزوداسیون** نام دارد.

**نکته مهم:** اگزودا مایع خارج عروقی است که غلظت پروتئین بالا دارد و حاوی بقایای سلولی است. در مقابل آن ترانسوزدا قرار دارد که مایعی با محتوای پروتئینی کم است و قادر بقایای سلولی است.

**نکته مهم:** ادم بیانگر حضور مایعات در بافت بینایینی یا حفرات سروزی است که می‌تواند از نوع اگزودا یا ترانسوزدا باشد.

عفونت زخم است که این رگه‌ها مسیر لنفاوی را دنبال می‌کنند و نشانه لنفاویت هستند.

### فراخوانی گلbul‌های سفید به التهاب

مهم‌ترین گلbul‌های سفید فراخوانده شده شامل نوتروفیل‌ها و ماکروفازهای هستند که توانایی فاگوسیتوز دارند. نوتروفیل‌ها سریعاً به محل التهاب می‌رسند و ماکروفازهای کندر هستند.

نوتروفیل‌ها از بازارایی اسکلت سلولی و آنزیمهای

لیزومی خود برای پاسخ‌دهی سریع استفاده می‌کنند.

ماکروفازهای عمدتاً رونویسی ژن‌ها را انجام می‌دهند و فاکتورهای رشد تولید می‌کنند و فرآیند بلع باکتری‌ها و مواد خارجی را انجام می‌دهند.

خروج گلbul‌های سفید از مجرای رگ به سمت بافت توسط مولکول‌های چسبندگی و سایتوکاین‌ها رخ می‌دهد. این فرآیند چند مرحله دارد:

۱ - چسبیدن گلbul‌های سفید به اندوتلیوم

۲ - عبور گلbul‌های سفید از جدار رگ

۳ - حرکت سلول‌ها به سمت عامل آسیب‌رسان (کموتاکسی)

### چسبندگی گلbul‌های سفید به اندوتلیوم

در حالت طبیعی جریان لایه‌ای خون مانع اتصال گلbul سفید به اندوتلیوم می‌شود. در اوایل سیر التهاب جریان خون کند شده (به دلیل استاز) و شرایط همودینامیک تغییر می‌کند و گلbul‌های سفید در مجاورت اندوتلیال قرار می‌گیرد. این روند توزیع مجدد حاشیه‌نشینی نام دارد (margination).

سلول‌های اندوتلیال توسط سایتوکاین‌ها فعال می‌شوند و مولکول‌های چسبندگی را بیان می‌کنند که گلbul‌های سفید به آنها می‌چسبند. این سلول‌ها مرتب متصل شده و جدا می‌شوند که به این وضعیت غلظیدن گلbul‌های سفید گفته می‌شود (rolling) در نهایت گلbul‌های سفید در یک نقطه متوقف می‌شوند و محکم می‌چسبند.

دو خانواده درگیر در اتصال گلbul‌های سفید به سلول‌های اندوتلیال، سلکتین و اینتگرین نام دارند.

(A) سلکتین‌ها عامل اتصال ضعیف اولیه هستند که روی گلbul‌های سفید و اندوتلیوم بیان می‌شوند و دارای یک قسمت خارج سلولی هستند که به قندها متصل می‌شوند.

سه عضو این خانواده عبارتند از: (1) E سلکتین (CD62E)

کوچک توسط گلbul‌های قرمز می‌شود که در بورسی به صورت احتقان عروقی و اریتم (قرمزی) بافتی دیده می‌شود.

۴. گلbul‌های سفید خون به ویژه نوتروفیل‌ها در طول اندوتلیوم عروق تجمع می‌یابند. سلول‌های اندوتلیال نیز فعال شده و مولکول‌های چسبندگی را بیان می‌کنند که باعث اتصال گلbul‌های سفید به اندوتلیوم می‌شوند.

### افزایش نفوذپذیری عروقی (نشست عروقی)

مکانیسم‌های افزایش نفوذپذیری عروقی عبارتند از:

(A) انقباض اندوتلیال که باعث بازشدن فضاهای اندوتلیال می‌شود شایع‌ترین عامل نشت عروقی است. واسطه‌های این کار هیستامین، برادی‌کینین، لکوتین‌ها و سایر واسطه‌های شیمیایی هستند که در عرض ۱۵ تا ۳۰ دقیقه پس از تماس رها شده و کوتاه‌مدت هستند و پاسخ فوری گذرا نام دارند.

**نکته مهم:** محل اصلی این نفوذپذیری و نول‌های پس از مویرگی هستند.

(B) آسیب اندوتلیال که باعث نکروز و گستگی اندوتلیوم می‌شود. علل این آسیب صدمه مستقیم به اندوتلیوم، میکروب و نوتروفیل‌ها هستند. این واکنش تا چند ساعت ادامه دارد.

(C) مکانیسم دیگر ترانس‌سیتوز است یعنی افزایش انتقال مایعات و پروتئین‌ها از طریق اندوتلیوم. در این فرآیند کانال‌های داخل سلولی به کار گرفته می‌شوند که در پاسخ به عوامل خاص مثل VEGF باز می‌شوند و نشت عروقی را سبب می‌شوند.

**نکته مهم:** در سوختگی حرارتی، انقباض اندوتلیال، نشت عروقی، آسیب مستقیم سلول اندوتلیال و آسیب توسط لکوسیت‌ها رخ می‌دهد.

### پاسخ عروق لنفاوی و گره‌های لنفاوی

سیستم عروق لنفاوی مایعات خارج عروقی را فیلتر می‌کنند و در طی التهاب جریان لنف در عروق افزایش می‌یابد. عروق لنفاوی در جریان التهاب تکثیر می‌یابند.

عروق لنفاوی ممکن است دچار التهاب شوند که **لنفاویت** نام دارد یا گره‌های لنفاوی دچار التهاب شوند که **لنفادنیت** نام دارد.

این مجموعه تغییرات پاتولوژیک لنفادنیت واکنشی یا التهابی نام دارد.

**نکته مهم:** وجود رگه‌های قرمز در مجاورت زخم بوسی حاکی از

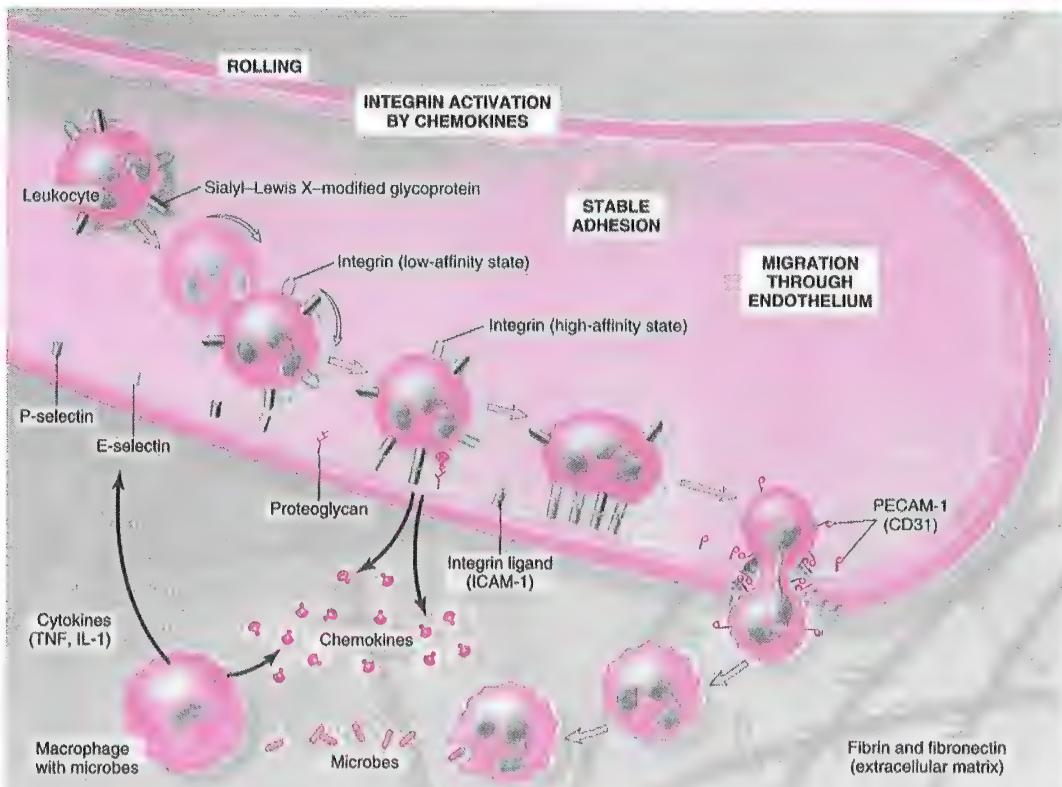
جدول ۳-۴. مولکول‌های چسبندگی اندوتیال و گلوبول‌های سفید

خانواده	مولکول	توزيع	لیگاند
سلکتین	- سلکتین (CD62L)	نوتروفیل‌ها، مونوکیت‌ها، سلول‌های T (دست‌نخورده و حافظه‌ای مرکزی)	سیالیل لوئیس X/PNAd روی CAM-1، GlyCAM-1، MAdCAM-1 و سایر موارد؛ روی اندوتیلیوم بیان می‌شوند (HEV)
	- سلکتین (CD62E)	سلول‌های B (دست‌نخورده) اندوتیلیوم فعال شده با سیتوکاین‌ها (IL-1 و TNF)	سیالیل لوئیس X (مثل CLA) روی گلیکوپروتئین‌ها، روی نوتروفیل‌ها، مونوکیت‌ها و سلول‌های T (اجرایی و خاطره‌ای) بیان می‌شوند
	- سلکتین (CD62P)	اندوتیلیوم فعال شده با سیتوکاین‌ها (IL-1 و TNF) یا ترومیین، پلاکت‌ها	سیالیل لوئیس X روی PPSGL و سایر گلیکوپروتئین‌ها، روی نوتروفیل‌ها، مونوکیت‌ها و سلول‌های T (اجرایی و خاطره‌ای) بیان می‌شوند
اینتگرین	LFA-1 (CD11aCD18)	نوتروفیل‌ها، مونوکیت‌ها، سلول‌های T (دست‌نخورده، اجرایی، خاطره‌ای)	ICAM-1 (CD54) روی اندوتیلیوم بیان می‌شوند (روی اندوتیلیوم فعال شده افزایش بیان پیدا می‌کند)
	MAC-1 (CD11bCD18)	مونوکیت‌ها، سلول‌های دندریتیک	ICAM-2 (CD102) روی اندوتیلیوم بیان می‌شوند (روی اندوتیلیوم فعال شده افزایش بیان پیدا می‌کند)
	VLA-4 (CD49aCD29)	مونوکیت‌ها، سلول‌های T (دست‌نخورده، اجرایی، خاطره‌ای)	VCAM-1 (CD106) روی اندوتیلیوم بیان می‌شود (روی اندوتیلیوم فعال شده افزایش بیان پیدا می‌کند)
	$\alpha_4\beta_7$ (CD49bCD29)	مونوکیت‌ها، سلول‌های T (دست‌نخورده، اجرایی، خاطره‌ای)	VCAM-1، ICAM-1 (CD106) روی اندوتیلیوم در روده و بافت‌های لنفاوی مرتبه با روده بیان می‌شوند
	CD31	سلول‌های اندوتیال، گلوبول‌های سفید	CD31 (برهم‌کنش هوموتیپیک)

CLA، آنتی‌زن لنقوسیت پوستی-۱؛ GlyCAM-1، مولکول چسبندگی سلولی حاوی گلیکان؛ HEV: ونول‌های دارای اندوتیلیوم فعال؛ ICAM-1: مولکول چسبندگی بین سلولی؛ Ig: ایمونوگلوبولین؛ IgA، ایترولوکین-۱؛ IgM، مولکول چسبندگی سلولی مخاطی؛ IgG، MAdCAM-1؛ IgD، گلیکوپروتئین سلکتین-۱؛ TNF، عامل نکروز دهنده تومور؛ VCAM، مولکول چسبندگی سلولی عروقی.

پالاد یافت می‌شود ولی چند دقیقه پس از مواجهه با هیستامین یا ترومیین، P سلکتین در سطح سلول بیان می‌شود. لیگاند E سلکتین و لیگاند L سلکتین پس از تحریک توسط ایترولوکین ۱ و TNF روی اندوتیلیوم بیان می‌شوند. **نکته مهم:** IL-1 و TNF سیتوکاین‌هایی هستند که از ماکروفازها و سلول‌های دندریتیک و ماستسل‌ها و سلول‌های اندوتیال پس از مواجهه با میکروب‌ها ساخته می‌شوند. **نکته:** گلوبول‌های سفید L سلکتین را در رأس میکروویلی‌های

روی اندوتیال ۲ P- سلکتین (CD62P) روی اندوتیلیوم و پلاکت‌ها ۳ L- سلکتین (CD62L) روی گلوبول‌های سفید لیگاند‌های سلکتین‌ها، الیگوساکاریدهای حاوی اسید سیالیک هستند که به محور گلیکوپروتئین متصل می‌باشند. در اندوتیلیوم غیرفعال، سلکتین‌ها بیان نمی‌شوند یا بیان کمی دارند. ولی به دنبال تحریک سیتوکاین‌ها بیان آنها افزایش می‌یابد. در سلول‌های اندوتیال غیرفعال، P سلکتین در اجسام ویل



**شکل ۳-۲.** فرآیند چند مرحله‌ای مهاجرت گلوبول‌های سفید از خال عروق خونی که در اینجا برای نوتروفیل‌ها به تصویر کشیده شده است. گلوبول‌های سفید در ابتدا می‌غلتنند، سپس فعال شده و به اندوتیلیوم می‌چسبند، سپس از اندوتیلیوم مهاجرت عرضی می‌کنند، غشای پایه را سوراخ کرده و به سمت جاذب‌های شیمیایی آزاد شده از منبع آسیب، مهاجرت می‌کنند. در هر مرحله از این فرآیند، مولکول‌های مختلفی نقش غالب را دارند. سلکتین‌ها در غلتنیدن، کموکاین‌ها (عموماً متصصل به پروتئوگلیکان‌ها) در فعال‌کردن نوتروفیل‌ها به منظور افزایش تمایل به اینتگرین‌ها، اینتگرین‌ها در اتصال محکم، CD31 (PECAM-1) در مهاجرت عرضی، ICAM-1 (CD31) مولکول چسبندگی پلاکت سلول اندوتیلیال نوع ۱، TNF، فاکتور نکروز توموری.

ولی میل ترکیبی کمی دارند. برای فعال شدن اینتگرین‌ها کموکاین‌ها باید ترشح شوند.

**کموکاین‌ها** سایتوکاین‌های جاذب شیمیایی هستند که توسط سلول‌های متعدد در محل التهاب تولید می‌شوند و به گلیکوپروتئین‌های سلول اندوتیلیال متصل می‌شوند. وقتی گلوبول‌های سفید در حال غلتنیدن با این کموکاین‌ها مواجه شوند، فعال شده و اینتگرین‌ها سطح آنها تغییر ساختاری پیدا می‌کند و دارای میل ترکیبی بالا می‌شود. سایتوکاین‌های مثل IL-1 و TNF نیز سلول‌های اندوتیلیال را فعال می‌کنند تا لیگاندهای خود را افزایش دهند.

خود بروز می‌دهند و لیگاندهای E سلکتین و P سلکتین را بیان می‌کنند که بروز مکمل‌های خود روى اندوتیلیوم وصل می‌شوند. تعاملات فوق در ابتدا ضعیف است و گلوبول سفید مدام جدا

شده و می‌چسبد که به این حالت **غلتنیدن (Rolling)** گویند. (B) اینتگرین‌ها باعث چسبندگی محکم گلوبول‌های سفید به اندوتیلیوم می‌شوند. اینتگرین‌ها گلیکوپروتئین‌های دو زنجیره‌ای عرض غشایی هستند که واسطه چسبندگی گلوبول‌های سفید به اندوتیلیوم و چسبندگی انواع سلول‌ها به ماتریکس خارج سلولی هستند.

**نک:** اینتگرین‌ها روی گلوبول‌های سفید طبیعی بیان می‌شوند

فرمیل متیونین  
۲- کموکاین‌ها  
۳- اجزاء کمپلمان خصوصاً C5a  
۴- فرآوردهای مسیر لیپوواکسیژناز مثل لکوتین B4 (LTB4)  
این جاذب‌های شیمیایی توسط میکروب‌ها و ساول‌های میزبان در پاسخ به آسیب ایجاد می‌شوند.

**نکته مهم:** مواد کمotaکتیک از طریق اتصال به گیرنده جفت شده با پروتین G (دارای ۷ ناحیه عرض غشایی) عمل خود را انجام می‌دهند.

عوامل فوق باعث فعالسازی پیامرسان‌ها می‌شوند و باعث پلی‌مریزاسیون اکتین و افزایش اکتین در لبه ساول و قرارگیری رشته‌های میوزین در عقب ساول می‌شوند. بنابراین گلوبول‌های سفید با گسترش پاهای رشته‌ای (فیلوبودیا) حرکت می‌کنند.

ماهیت ارتشاج لکوسیتی براساس زمان واکنش و نوع محرک متغیر است.

نوتوفیل‌ها در ۶ تا ۲۴ ساعت اول غالبد و سپس ظرف ۱ تا ۲ روز ماکروفاژهای مشتق از مونوцит‌ها جایگزین می‌شوند.

نوتوفیل‌ها به دلایل زیر سریع‌تر پاسخ می‌دهند.

- ۱- تعداد بیشتری در خون دارند.
- ۲- سریع‌تر به کموکاین‌ها پاسخ می‌دهند.

۳- با اتصال محکم‌تری به مولکول‌های چسبندگی می‌چسبند.

**نکته مهم:** نیمه عمر نوتوفیل ۱ تا ۲ روز است ولی ماکروفاژها عمر طولانی‌تری دارند و در واکنش مزمن غالب هستند.

**نکته مهم:** برخی موارد استثناء هستند که عبارتند از:

- ۱- در عفونت سودومونا، نوتوفیل‌ها تا چندین روز غالب هستند.
- ۲- در عفونت ویروسی، لنفوسيت‌ها اولین ساول‌ها هستند.
- ۳- در واکنش‌های ازدیاد حساسیت فعال شده لنفوسيت‌ها، ماکروفاژها و پلاسماسیل‌ها غلبه دارند.
- ۴- در واکنش آرثیک اوزینوفیل‌ها غلبه دارند.

**نکته مهم:** عواملی که TNF (عامل اصلی فراخوانی گلوبول‌های سفید) را مهار کنند جزء موفق‌ترین درمان‌های بیماری التهابی مزمن هستند.

**نکته:** آناتاگونیست‌های اینتگرین‌های لکوسیتی نیز برای درمان التهاب مزمن بکار می‌روند ولی اثر کمتری در کنترل التهاب دارند.

لیگاندهای روی ساول‌های اندوتیال عبارتند از:

- ۱- مولکول چسبندگی بین ساولی ICAM-1 که به اینتگرین-1 LFA-1 (CD11aCD18) و آنتی‌ژن ماکروفاژی (Mac-1) (CD11bCD18) متصل می‌گردد.
- ۲- مولکول چسبندگی ساولی عروقی (VCAM-1) که به یک اینتگرین به نام آنتی‌ژن بسیار تأخیری (VLA-4) متصل می‌شود.

نهایتاً اتصال گلوبول‌های سفید به اندوتیال ممحک می‌شود و گلوبول‌های سفید از غلتيند دست برمی‌دارند و همچنین اتصال اینتگرین‌ها با لیگاندهای آنها باعث ارسال سیگنال‌هایی می‌شود که تغییرات در اسکلت ساولی گلوبول سفید ایجاد کرده و باعث توقف و اتصال محکم آنها می‌شود.

**نکته مهم:** نقاچیص ژنتیکی در مولکول‌های چسبندگی لکوسیتی باعث عفونت‌های راجعه ناشی از اختلال در چسبندگی گلوبول سفید و نقص در التهاب می‌شود.

**مهاجرت گلوبول‌های سفید از درون اندوتیال**  
پس از ثابت شدن گلوبول‌های سفید روی اندوتیال، از طریق فشرده کردن خود بین ساول‌ها در اتصالات بین ساولی از دیواره رگ عبور می‌کنند که این خروج گلوبول‌های سفید از عروق مهاجرت عرضی (transmigration) نام دارد.

**نکته مهم:** محل اصلی مهاجرت عرضی، نول‌های پس از مویرگی است.

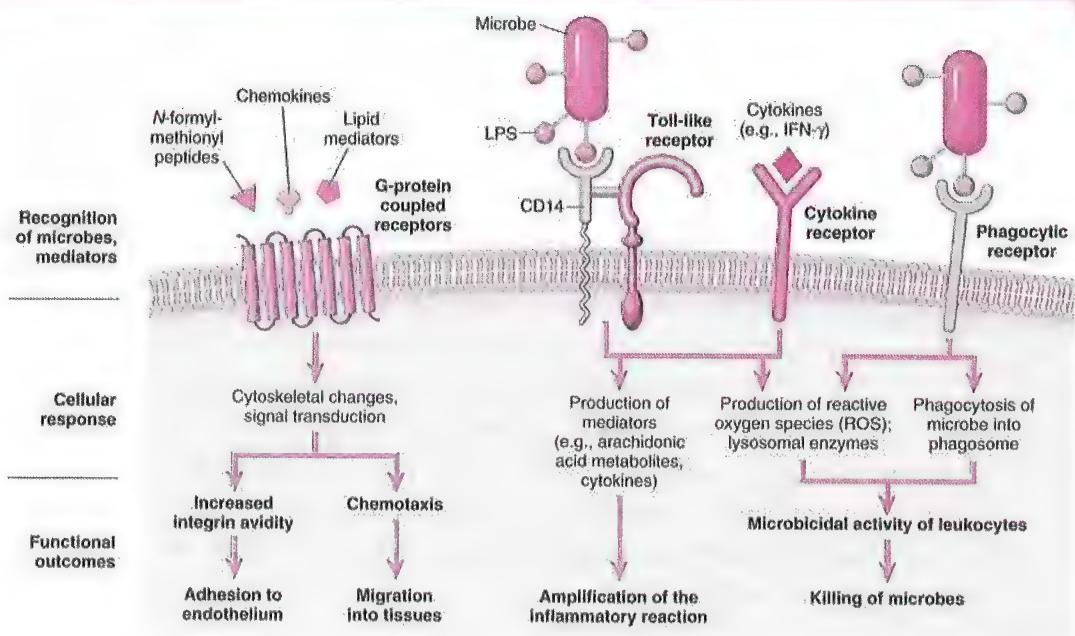
حرکت گلوبول‌های سفید به کمک مولکول‌های زیر از عرض اندوتیال انجام می‌شود:

- ۱- کموکاین‌ها
- ۲- مولکول چسبندگی ساول اندوتیال - پلاکتی (CD31) یا یک مولکول ایمونوگلوبین است و روی گلوبول‌های سفید و اندوتیال بیان می‌شود. گلوبول‌های سفید پس از عبور از اندوتیال غشاء پایه را با ترشح کلائز از سوراخ می‌کنند و وارد بافت خارج عروقی می‌شوند.

**نکته مهم:** در هنگام مهاجرت عرضی، جدار رگ‌ها آسیب نمی‌بینند.

**کمotaکسی گلوبول‌های سفید**  
کمotaکسی یعنی حرکت در جهت گردایان شیمیایی گلوبول‌های سفید به سمت آسیب. عوامل کمotaکتیک عبارتند از:

- ۱- فرآوردهای باکتریایی مثل پیتیدهای دارای انتهای



شکل ۳-۳. فعال‌سازی گلوبول‌های سفید. انواع مختلف گیرنده‌های سطحی لکوسیت، محرك‌های مختلف را شناسایی می‌کنند. گیرنده‌ها پس از تحریک شدن پاسخ‌هایی را آغاز می‌کنند که باعث عملکرد گلوبول‌های سفید می‌شوند. فقط بعضی از گیرنده‌ها در شکل نشان داده شده‌اند (برای جزئیات بیشتر به متن مراجعه نمایید). LPS، ابتدا به یک پروتئین در گردش متصل شونده به LPS اتصال می‌یابد (در شکل نشان داده نشده است).  $\gamma$ -IFN، اینترفرون- $\gamma$ ،  $\gamma$ -لیپوپلی‌ساکارید.

آمین هستند. بنابراین گیرنده‌های مانوز فقط میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند.

گیرنده‌های جاروبگر به ذرات LDL و همچنین به میکروب‌ها متصل و آنها را بلع می‌کنند.

اپسونین‌های اصلی عبارتند از: IgG و C3b و لکتین‌های پلاسمایی خاص مثل لکتین متصل به مانوز که کارآیی فاگوسیتوz را تشدید می‌کنند.

(B) دربرگیری (Engulfment) پس از اینکه ذره‌ای به گیرنده فاگوسیتوz متصل شد، زوایدی از سیتوپلاسم (پاها کاذب) اطراف آن را می‌گیرد و یک وزیکول سیتوزولی (فاگوزوم) را می‌سازد. فاگوزوم به لیزوژوم متصل می‌شود و فاگولیزوژوم تشکیل می‌شود.

(C) تخریب داخل سلولی میکروب‌ها و بقایای سلولی. کشتن میکروب‌ها توسط گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS) و گونه‌های واکنشی نیتروژن (مشتق از NO) و آنزیم‌های لیزوژومی رخ می‌دهد.

## فاگوسیتوz و پاکسازی عوامل آسیب‌رسان

پس از فرآخونی نوتروفیل‌ها و مونوцит‌ها به محل آسیب باید فعال شوند و پاسخ نشان دهند. پاسخ به دو صورت است: (1) فاگوسیتوz (۲) گشتن داخل سلولی.

## فاگوسیتوz

فاگوسیتوz سه مرحله دارد:

- (A) شناسایی و اتصال به ذره مورد نظر
- (B) دربرگرفتن ذره و تشکیل واکوکل فاگوسیتیک
- (C) گشتن و تجزیه ماده بلع شده

(A) شناسایی توسط گیرنده مانوز، گیرنده‌های جاروبگر و اپسونین‌ها صورت می‌گیرد.

گیرنده مانوز ماکروفازی یک لکتین است که به مانوز انتهایی و فوکوز گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدها متصل می‌شود. این قندها مخصوص دیواره سلولی باکتری هستند. در حالی که سلول‌های پستانداران دارای اسید سیالیک یا ان‌استیل گالاکتوز

رگ می‌شود.

۳- آنزیم‌های گرانولی و سایر پروتئین‌ها.

نوتروفیل‌ها و مونوцит‌حاوی گرانول‌های پر از آنزیم و مواد ضد میکروبی هستند. این گرانول‌ها به صورت فعال ترشح می‌شوند.

نوتروفیل‌ها دو نوع اصلی گرانول دارند.

(A) گرانول‌های کوچکتر اختصاصی (یا ثانویه) محتوی لیزوزیم، کلارنزا، ژلتیناز، لاکتوفین، فعال کننده پلاسمینوژن، هیستامیناز و آکالان فسفاتاز هستند.

(B) گرانول‌های بزرگتر آزروفیل (یا اولیه) حاوی میلوبپراکسیداز، دیفسین، اسید هیدرولازها و پروتئین‌های خنثی (الاستاز، کاتپسین G، کلارنزا غیراختصاصی و پروتئیناز-۳) هستند.

عملکرد آنزیم‌های گرانولی مختلف است:

- پروتئازهای اسیدی: باکتری‌ها را تجزیه می‌کنند.

- پروتئازهای خنثی: کلارنزا و غشاء پایه و فیبرین و الاستین و غضروف را تجزیه می‌کنند.

- الاستاز نوتروفیلی: باعث تخریب عوامل ویرولانس باکتری‌ها می‌شود.

**نکته مهم:** ماکروفازها حاوی هیدرولازهای اسیدی، کلارنزا، الاستاز، فسفولیپاز و فعال کننده پلاسمینوژن هستند.

**نکته مهم:** پروتئازها در حالت طبیعی توسط آنتیپروتئاز موجود در سرم و مایعات بافتی کنترل می‌شوند. سر دسته این مواد، آلفا یک آنتیتریپسین است که مهارکننده الاستاز نوتروفیل است. کمبود این مهارکننده در بیماران مبتلا به کمبود آلفا یک آنتیتریپسین دیده می‌شود.

### تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی

تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (NET) شبکه رشته‌ای خارج سلولی هستند که مواد ضد میکروبی را در محل عفونت متمرکز می‌کنند و با به دام انداختن میکروب‌ها در لابه‌لای رشته‌ها از پراکندگی آنها جلوگیری می‌کنند. تله‌های خارج سلولی نوتروفیل شبکه چسبنده‌ای از کروماتین هسته‌ای هستند که به پروتئین‌های گرانولی نظیر پیتیدها و آنزیم‌های ضد میکروبی متصل و آنها را تغییط می‌کنند. در فرآیند تشکیل NET هسته نوتروفیل از بین رفته و باعث مرگ سلول می‌شود که گاهی نوتروفیل نام دارد. Netosis در جریان سپسیس در خون یافت می‌شود. NET‌ها در پاسخ به عوامل عفونی مثل باکتری‌ها و یا

۱- گونه‌های واکنش دهنده اکسیژن (ROS) در اثر فعالیت فاگوسیت اکسیداز (NADPH) تولید می‌شوند که این آنزیم NADPH را اکسید می‌کند و اکسیژن را به سوپراکسید  $O_2^-$  احیا می‌کند. این واکنش در نوتروفیل‌ها افجعه تنفسی نام دارد. فاگوسیت اکسیداز یک کمپلکس آنزیمی از ۷ پروتئین است. ROS در داخل فاگولیزوزم ساخته می‌شود و بدون آسیب رساندن به سلول بر روی ذرات بلعیده اثر می‌گذارد. سپس  $O_2^-$  به  $H_2O_2$  تبدیل می‌شود.  $H_2O_2$  به تنهایی کارآمد نیست. بنابراین توسط گرانول‌های آزروفیل نوتروفیل‌ها (حاوی میلوبپراکسیداز (MPO) در حضور  $CL^-$  به هیبیوکلریت تبدیل می‌گردد ( $-OCL_2^-$ ).

هیبیوکلریت یک عامل ضد میکروبی قوی است که با هالوژناسیون یا پراکسیداسیون لیپیدها، میکروب‌ها را از بین می‌برد.

**نکته مهم:** سیستم  $H_2O_2$  - میلوبپراکسیداز - هالید کارآمدترین سیستم از بین برنده باکتری در نوتروفیل است.  $H_2O_2$  به رادیکال هیدروکسیل ( $OH^{\cdot}$ ) نیز تبدیل می‌شود که عامل تخریبی قدرتمند است.

**نکته مهم:** کمبود ارثی میلوبپراکسیداز افزایش اندکی در ابتلا به استعداد عفونت ایجاد می‌کند.

سرم، مایعات بافتی و سلول‌های بدن مکانیسم آنتی اکسیدان دارند که در مقابل رادیکال‌های آزاد اکسیژن از آنها محافظت می‌کنند که عبارتند از:

- سوپراکسید دیسموتاز

- کاتالاز که  $H_2O_2$  را غیرفعال می‌کند

- گلوتاتیون پراکسیداز که  $H_2O_2$  را غیرفعال می‌کند.

۲- اکسید نیتریک (NO) یک گاز محلول است که از آرژینین تحت تأثیر آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز (NOS) ساخته می‌شود. NOS سه فرم دارد:

اندوتیپال (eNOS)، نورتال (nNOS) و قابل القا (iNOS) eNOS و nNOS به مقدار کم و به طور مداوم بیان می‌شوند و تون عروقی را حفظ می‌کند.

iNOS فقط در واکنش‌های دفاعی توسط ماکروفازها تولید می‌شود و NO تولید می‌کنند.

در ماکروفازها NO با سوپراکسید ( $O_2^-$ ) واکنش می‌دهد تا رادیکال شدیداً غمال پراکسی نیتریت ( $ONOO^{\cdot}$ ) تولید کند.

NO علاوه بر خاصیت میکروبکشی، توسط سلول‌های اندوتیپال تولید و باعث شل شدن عضلات صاف عروقی و اتساع

لیپوکسین‌های ضد التهابی

- آزادکردن سیتوکین‌های ضد التهابی مثل  $\beta$ -TGF و IL-10 از ماکروفائزها
- ایمپالس‌های کولینرژیک که تولید TNF از ماکروفائزها را مهار می‌کنند.

### واسطه‌های التهاب

واسطه‌ها به صورت موضعی در محل التهاب تولید می‌شوند و یا از پیش‌سازهای غیرفعال در گردش خون حاصل می‌شوند:

- واسطه‌های مشتق از سلول یا سریعاً از گرانولهای داخل سلولی (مثل آمین‌ها) آزاد می‌شوند یا پاسخ به محرك‌ها در همان زمان ساخته می‌شوند (مثل پروستاگلندین، لکوتین، سایتوکاین). سلول‌های اصلی که واسطه‌های التهاب حاد را تولید می‌کنند، ماکروفائزها، سلول‌های دندریتیک و ماست‌سل‌ها هستند. میزبان اهمیت زیادی دارد.
- هنگامی که پاسخ التهابی به شکل نامتناسبی میزبان را هدف قرار می‌دهد مثلاً در بیماری خودایمنی
- وقتی میزبان واکنش بیش از حد نشان می‌دهد مثلاً در آسم و واکنش دارویی
- واسطه‌های مشتق از پلاسمما (مثل کمپلمان) به صورت پیش‌ساز غیرفعال در گردش خون حضور دارند که به دنبال پرتوولیز فعال می‌شوند. این واسطه‌ها در کبد ساخته می‌شوند.
- نکته: واسطه‌های فعال فقط در حضور عوامل آسیب‌رسان مثل محصولات باکتریایی و مواد نکروتیک ساخته می‌شوند. اغلب واسطه‌ها عمر کوتاهی دارند و سریعاً از بین می‌روند.
- یک واسطه می‌تواند سایر واسطه‌ها را تحریک کند. مثلاً کمپلمان‌ها هیستامین را تحریک کرده و TNF با اثر روی سلول‌های اندوتیلیوم باعث تولید اینترلوکین ۱ و بسیاری از کموکاین‌ها می‌شود.

### آمین‌های واژو-اکتیو: هیستامین و سروتوئین

آثار مهم روی عروق خونی دارند. این دو ماده اولین واسطه‌هایی هستند که در التهاب آزاد می‌شوند. غنی‌ترین منبع هیستامین ماست‌سل‌ها هستند که در بافت همبند قرار دارند. البته در بازویل‌ها و پلاکت‌ها نیز ماست‌سل یافت می‌شود. هیستامین در گرانولهای ماست‌سل ذخیره و در طی دگرانولاسیون آزاد می‌گردد. محرك‌های آزادشدن آن عبارتند از:

- آسیب فیزیکی مثل تروما، سرما و گرمگاری
- اتصال آنتی‌بادی به ماست‌سل‌ها که مسؤول واکنش‌های ازدیاد حساسیت فوری است.
- محصولات کمپلمان که آنافیلاتوکسین (C5a و C3a)

عوامل التهابی مثل سایتوکاین‌ها و کمپلمان تولید می‌شوند.

**نکته مهم:** ممکن است کروماتین هسته‌ای در NET‌ها منشأ آنتی‌زن‌های هسته‌ای باشد که در بیماری خودایمنی مثل لوپوس یافت می‌شوند.

### آسیب بافتی به واسطه گلوبول‌های سفید

گلوبول‌های سفید در شرایط مختلف باعث آسیب سلول‌های طبیعی می‌شوند.

- به عنوان بخشی از واکنش دفاعی طبیعی در برابر میکروب‌ها باعث آسیب بافت‌های مجاور می‌شوند. در برخی عفونت‌ها مثل سل و بیماری‌های ویروسی مثل هپاتیت پاسخ میزبان اهمیت زیادی دارد.
- هنگامی که پاسخ التهابی به شکل نامتناسبی میزبان را هدف قرار می‌دهد مثلاً در بیماری خودایمنی
- هدف قرار می‌دهد مثلاً در بیماری اندوتیلیال و ماست‌سل
- وقتی میزبان واکنش بیش از حد نشان می‌دهد مثلاً در آسم و واکنش دارویی
- آسیب‌رسانی گلوبول‌های سفید به واسطه آزادشدن محتويات گرانولی یا بلع کمپلکس‌های ایمنی است.

### سایر پاسخ‌های گلوبول‌های سفید فعال شده

- تولید سایتوکاین‌های التهابی و ضد التهابی
- تولید فاکتورهای رشد که باعث تکثیر اندوتیلیال و فیبروپلاست‌ها و تولید کلائز می‌شوند که این کار توسط ماکروفائزها انجام می‌شود.
- نکته مهم: برخی لنفوسيت‌های T که جزء ایمنی تطابقی هستند در التهاب حاد نیز نقش دارند که مهم‌ترین آنها IL-17 تولید می‌کنند و سلول TH17 نام دارند.
- در غیاب پاسخ‌های TH17 افراد مستعد ابتلا به عفونت‌های قارچی و باکتریایی و آبسه‌های پوستی می‌شوند. این آبسه‌ها آبسه سرد نام دارند زیرا فاقد گرمی و قرمزی هستند.
- نکته مهم: ماکروفائزها نقش اصلی در التهاب مزمن و ترمیم بافت دارند.

### خاتمه التهاب حاد

واسطه‌های التهابی نیمه عمر کوتاهی دارند. نوتروفیل‌ها نیز طرف ۱ تا ۲ روز می‌میرند. همچنین خود التهاب باعث فعال شدن مکانیسم‌های خاتمه دهنده می‌شود که عبارتند از:

- تغییر در نوع متابولیت‌های آسید آراشیدونیک به سمت

## جدول ۳-۵. اعمال واسطه‌های اصلی التهاب

واسطه	منبع	عملکرد
هیستامین	ماستسل‌ها، بازوفیل‌ها، پلاکت‌ها	اتساع عروق، افزایش نفوذپذیری عروق، فعال‌سازی اندوتلیوم
پروستاگلاندین‌ها	ماستسل‌ها، گلوبول‌های سفید	اتساع عروق، درد، تب
لکوتین‌ها	ماستسل‌ها، گلوبول‌های سفید	افزایش نفوذپذیری عروق، کموتاکسی، چسبندگی و فعال‌شدن گلوبولهای سفید
سیتوکاین‌ها (IL-1, IL-6 و TNF)	ماکروفیل‌ها، سلول‌های اندوتلیال، ماستسل‌ها	موقعی: فعال‌سازی اندوتلیوم (بیان مولکول‌های چسبندگی) سیستمیک: تب، اختلالات متابولیک، افت فشارخون (شوك)
کموکاین‌ها	گلوبول‌های سفید، ماکروفیل‌های فعال	کموتاکسی، فعال‌سازی گلوبول‌های سفید
فاکتور فعال‌کننده پلاکتی	گلوبول‌های سفید، ماستسل‌ها	اتساع عروق، افزایش نفوذپذیری عروق، چسبندگی گلوبول سفید، کموتاکسی، دگرانولاسیون، انفجار اکسیداتیو
کمپلمان	پلاسما (تولید شده در کبد)	کموتاکسی و فعال‌سازی گلوبول سفید، کشتن مستقیم هدف (کمپلکس حمله به غشاء)، اتساع عروقی (تحریک ماستسل)
کینین‌ها	پلاسما (تولید شده در کبد)	افزایش نفوذپذیری عروقی، انقباض عضلات صاف، اتساع عروقی، درد

سروتونین نوروترانسミتر اصلی دستگاه گوارش است و منقبض کننده عروق است.

نام دارد.

## ۴- نوروپیتید P و سیتوکاین‌ها IL-1 و IL-8

این مواد به گیرنده‌های روی ماستسل‌ها متصل و مسیرهای پیام‌سازی را تحریک می‌کنند که باعث القاء دگرانولاسیون می‌شود.

**هیستامین:** باعث اتساع آرتریول‌ها شده و نفوذپذیری ونول‌ها را افزایش می‌دهد.

هیستامین واسطه اصلی مرحله گذرا در افزایش نفوذپذیری عروقی است و باعث فواصل بین اندوتلیال می‌گردد. اثر وازاکتیو آن از طریق اتصال به گیرنده H<sub>1</sub> روی اندوتلیال است. همچنین هیستامین باعث انقباض عضله صاف می‌شود.

**نکته مهم:** داروهای آنتی‌هیستامین که در آرژی‌ها استفاده می‌شوند مهار کننده گیرنده H<sub>1</sub> هستند.

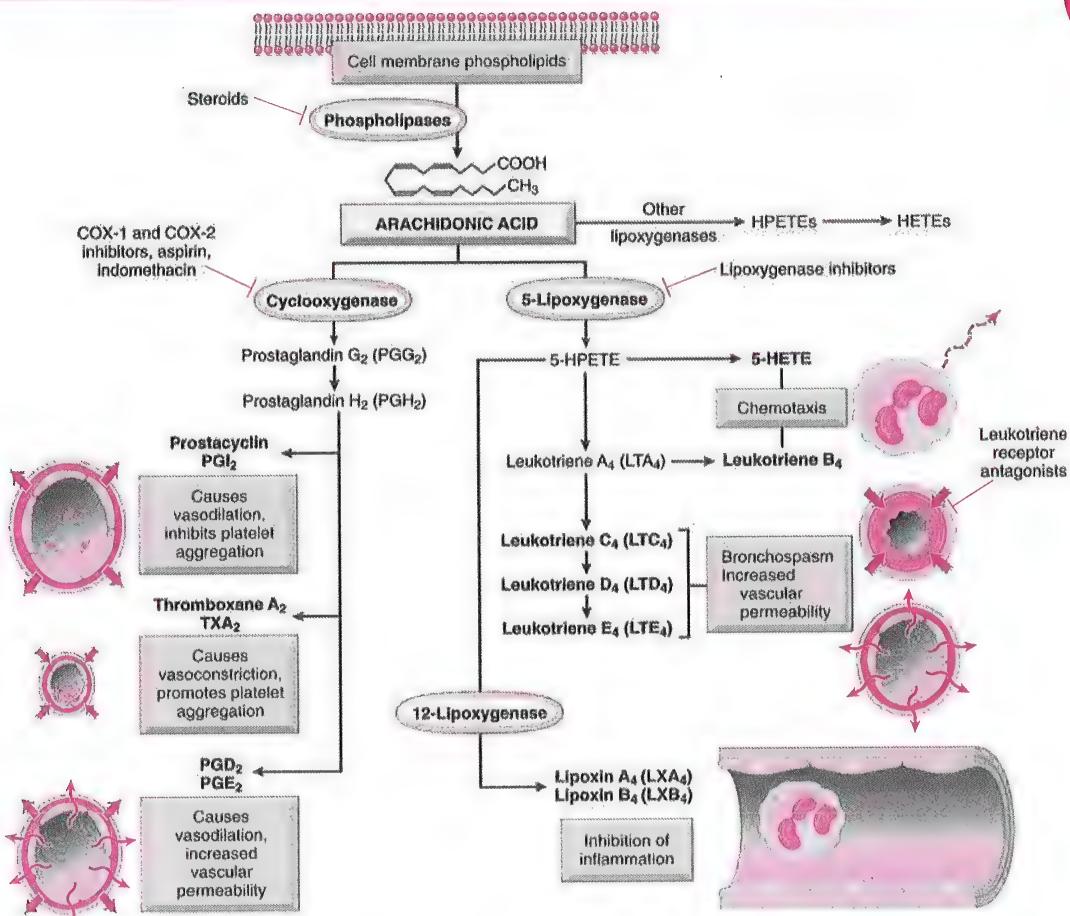
**سروتونین (۵-هیدروکسی تریپتامین):** یک وازاکتیو از پیش ساخته است که در پلاکت‌ها و سلول‌های نورواندوکرین (مثلاً دستگاه گوارش و ماستسل‌های جوندگان) حضور دارد.

## متabolیت‌های اسید آراشیدونیک

واسطه‌های لیپیدی از اسید آراشیدونیک موجود در فسفولیپیدهای غشایی حامل می‌شوند. اسید آراشیدونیک یک اسید چرب غیراشباع چندگانه ۲۰ کربنی است که از رژیم غذایی و یا از تبدیل اسید لیپوئیک حاصل می‌شود. قسمت عده اسید آراشیدونیک سلولی است و جزء فسفولیپیدهای غشاء است. محرک‌های شیمیایی و مکانیکی و فیزیکی یا C5a با عده اسید فسفولیپیاز A2 باعث آزادسازی اسید آراشیدونیک از غشاء می‌شوند. این ماده پس از آزادشدن از غشاء به سرعت به واسطه‌های بیواکتیو تبدیل می‌شود که ایکوکزانوئید نام دارد (۲۰ کربنی).

دو آنزیم اصلی در این مسیرها دخالت دارند:

۱- سیکلواکسیژنازها که پروستاگلاندین‌می‌سازند.



شکل ۴-۴. تولید متابولیت‌های AA و نقش آنها در التهاب. آنتاگونیست‌های آنزیم‌ها و گیرنده‌های مختلف که کاربرد بالینی دارند با رنگ قرمز نشان داده شده‌اند. از آنجاکه آنتاگونیست‌های گیرنده لکوتربین تمام اعمال لکوتربین‌ها را مهار می‌کنند، در بالین از آنها برای درمان آسم استفاده می‌شود که در تصویر نشان داده شده است. COX-1 و COX-2، سیکلواکسیزیزاز ۱ و ۲، HPETE، HETE، هیدروپروکسی ایکوزاترالوئیک اسید، هیدروپروپراکسی ایکوزاترالوئیک اسید

هموستاتیک مثل تعادل آب و الکترولیت در کلیه و محافظت سلول در گوارش است.

۲- آنزیم COX-2 توسط التهاب القا می‌شود ولی در اکثر بافت‌های طبیعی وجود ندارد یا مقدار آن کم است.

۳- مهمنترین پروستاگلندین‌های التهاب عبارتند از: PGE<sub>2</sub> و PGF<sub>2</sub>α و PGI<sub>2</sub> و PGD<sub>2</sub> (پروستاسایکلین) و TXA<sub>2</sub> (ترومبوکسان A<sub>2</sub>).

۴- PGD<sub>2</sub> پروستاگلندین اصلی ماستسل‌ها است و سبب اتساع عروقی و افزایش نفوذپذیری ونول می‌شود. همچنین PGD<sub>2</sub> جاذب نوتروفیل‌ها است.

۵- لیپوکسینازها که لیپوکسین و لکوتربین می‌سازند. ایکوزانوئیدها به گیرنده جفت شونده با پروتئین G متصل و واسطه التهاب می‌گردند.

### پروستاگلندین‌ها

توضیع ماستسل‌ها، ماکروفازها و اندوتیلیوم ساخته می‌شوند و در واکنش‌های عروقی و سیستیمیک التهاب دخالت دارند. آنها توسط آنزیم‌های سیکلواکسیزیزاز نوع ۱ و ۲ ساخته می‌شوند.

۱- آنزیم COX-1 در پاسخ به محرك التهابی تولید می‌شود و در اغلب بافت‌ها وجود دارد و دارای عملکردهای

**نکته مهم:** آسپیرین این عمل را به صورت برگشت‌ناپذیر انجام می‌دهد.

مهارکننده‌های انتخابی COX-2 گروه جدیدتری هستند که COX-2 را ۲۰۰ برابر قویتر از COX-1 مهار می‌کنند. از آنجاکه COX-1 هم در التهاب و هم در عملکردهای فیزیولوژیک طبیعی مثل محافظت از سلول‌های اپی‌تیلیال معده نقش دارد، ولی COX-2 فقط در التهاب نقش دارد، بنابراین مهارکننده‌های COX-2 باید تنها اثر ضد التهابی داشته باشند بدون اینکه ایجاد زخم معده کنند. اما در عمل این طور نیست زیرا COX-2 هم نقش‌هایی در هموساز طبیعی بدن دارد. بنابراین مهارکننده‌های COX-2 نیز خطر حوادث قلبی عروقی و مغزی را افزایش می‌دهند، چرا که تولید  $PGE_2$  را مختل می‌کنند ولی دخالتی در تولید ترومبوکسان  $A_2$  ندارند. بنابراین به تشكیل لخته کمک می‌کنند.

۲- مهارکننده‌های لیپوکسین‌ناز: عواملی که لکوتین را مهار می‌کنند مثل زلیوتون در آسم مؤثرند.

۳- کورتیکواستروئیدها، رونویسی ژن‌های COX-2 و فسفولیاز  $A_2$  و سیتوکین‌های التهابی مثل IL-1 و TNF و iNOS را کاهش می‌دهند.

۴- آناتاگونیست‌های لکوتین مثل مونوتولوکاست در درمان آسم مؤثرند.

### سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها

پروتئین‌هایی هستند که از انواع سلول‌ها (لنفوسیت‌ها، ماکروفازها و سلول‌های دندریتیک و اندوتیلیال و اپی‌تیلیال و بافت همبند) ترشح می‌شوند و پاسخ‌های التهابی را واسطه‌گری می‌کنند.

**نکته مهم:** فاکتورهای رشد جزء سایتوکاین‌ها نیستند.

### TNF و اینترلوکین-۱

باعث القای چسبندگی گلوبول‌های سفید به اندوتیلیوم و مهاجرت آنها از چدار رگ‌ها می‌شوند.

عمدتاً توسط ماکروفازها و سلول‌های دندریتیک تولید می‌شوند: TNF توسط لنفوسیت‌های T و ماستسل‌ها نیز تولید می‌شود.

IL-1 توسط اپی‌تیلیوم نیز ترشح می‌شود.

انواع حرکت‌های خارجی مثل میکروب‌ها و اجسام خارجی باعث تحریک تولید آنها می‌شوند.

تولید هر دو توسط سیگنال‌های از TLR‌ها و خسگرهای

- پلاکت‌ها حاوی آنزیم ترومبوکسان سنتیاز هستند که مسئول تولید TXA<sub>2</sub> است که یک عامل قوی تجمع پلاکتی و انقباض عروقی است و به لخته‌شدن کمک می‌کند.

- اندوتیلیوم عروقی حاوی پروستاسیکلین سنتیاز است که مسئول تشكیل پروستاسیکلین (PGI<sub>2</sub>) و PGF<sub>2α</sub> است. پروستاسیکلین متسخ کننده عروق و مهارکننده تجمع پلاکتی است و مانع تشكیل لخته می‌شود.

- پروستاگلندین‌ها علاوه بر آثار موضعی در تولید تب و درد نقش دارند که مهم‌ترین آنها  $PGE_2$  است.

### لکوتین‌ها

در گلوبول‌های سفید و ماستسل‌ها توسط لیپوکسین‌ناز ساخته می‌شوند و در واکنش عروقی و عضله صاف و فراخوان گلوبول‌های سفید نقش دارند.

تولید لکوتین‌ها چند مرحله است ابتدا لکوتین A4 (LTA<sub>4</sub>) تولید می‌شود که سپس به  $LTB_4$  و  $LTB_4$  و  $LTC_4$  می‌سازد.

-  $LTB_4$  در نوتروفیل‌ها و ماکروفازها ساخته می‌شود و عامل قوی کموتاکسی و فعال کننده نوتروفیل است که سبب تجمع و چسبندگی سلول‌ها به اندوتیلیوم، تولید ROS و آزادسازی لیزوزوم می‌شود.

و  $LTC_4$  و متابولیت‌هایش ( $LTE_4$  و  $LTD_4$ ) در ماستسل‌ها تولید و باعث انقباض عروقی شدید و برونوکاپسیم (در آسم) و افزایش نفوذپذیری عروقی می‌شوند.

### لیپوکسین‌ها

برخلاف پروستاگلندین‌ها و لکوتین‌ها، لیپوکسین‌ها التهاب را سرکوب می‌کنند و از کموتاکسی نوتروفیلی و چسبندگی اندوتیلیال جلوگیری می‌کنند. برای تشكیل لیپوکسین‌ها دو نوع سلول لازم است: ۱) ابتدا نوتروفیل‌ها ترکیبات بینایینی را می‌سازند و ۲) این مواد توسط پلاکت‌ها تبدیل به لیپوکسین می‌شوند.

### مهارکننده‌های دارویی پروستاگلندین و لکوتین‌ها

۱- مهارکننده‌های سیکلولاکسیزنان شامل آسپیرین و NSAID‌ها مثل ایبوپروفن: این مواد هم COX-1 و هم COX-2 را مهار می‌کنند و بنابراین تولید همه پروستاگلندین‌ها را متوقف کرده و برای درمان درد و تب مفید هستند.

شامل آرتیریت روماتوئید، پسوریازیس و التهاب روده بسیار مؤثرند، ولی عارضه آنها افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریایی است (به دلیل کاهش قدرت ماکروفازها در کشن داخل سلولی). البته آنتاگونیست‌های IL-1 به اندازه آنتاگونیست‌های TNF مؤثر نیستند.

### کمکاین‌ها

پروتئین‌های کوچک (۱۰ کیلودالتون) هستند که نقش جاذب شیمیایی را برای گلوبول‌های سفید دارند، حدود ۴۰ نوع کمکاین و ۲۰ نوع گیرنده کمکاین وجود دارد. کمکاین‌ها براساس قرارگیری اسید آمینه سیستئین (C) به ۴ دسته تقسیم می‌شوند.

۱ - کمکاین C-X-C: یعنی یک اسید آمینه بین دو سیستئین ابتدایی قرار دارد. IL-8 سر دسته آنهاست که توسط ماکروفازها و سلول‌های اندوتیال ترشح شده و باعث فعال شدن و کمتوکسی نوتروفیل‌ها می‌شود.

مهم‌ترین القاکننده تولید آن، محصولات میکروبی و IL-1 و TNF هستند.

۲ - کمکاین C-C: یعنی دو سیستئین ابتدایی در کنار هم هستند. شامل پروتئین جاذب مونوپیت (MCP-1 و CCL<sub>2</sub>)، اوتاکسین (CCL11) و پروتئین التهابی ماکروفازی (CCL3 و CCL1) و (MIP1<sub>α</sub>) هستند.

این مولکول‌ها جاذب مونوپیت‌ها، اوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها و لنفوپیت‌ها هستند.

**نکته مهم:** اوتاکسین برای اوزینوفیل‌ها انتخابی است.

۳ - کمکاین‌های C فاقد اولین و سومین سیستئین از ۴ سیستئین حفظ شده هستند.

شامل لنفوتاکتین و XCL-1 هستند که برای لنفوپیت‌ها اختصاصی هستند.

۴ - کمکاین‌های CX3C یعنی سه اسید آمینه بین دو سیستئین ابتدایی قرار دارد. عضو اصلی آن فراکتالکین (CX3CL1) است. این ماده دو شکل دارد.

(الف) شکل متصل به سطح سلول که توسط سایتوکاین‌های التهابی روی اندوتیلیوم القا می‌شود و سبب چسبندگی مونوپیت‌ها و سلول T می‌گردد.

(ب) شکل محلول که از پروتولیز پروتئین‌های متصل به غشاء حاصل می‌شود و جاذب شیمیایی قوی است.

همه کمکاین‌ها فعالیت خود را از طریق گیرنده جفت شده با

### جدول ۳-۶. اعمال اصلی متابولیت‌های اسید آراشیدونیک در التهاب

عمل	ایکوزانوئید
اتساع عروقی	پروستاگلاندین‌های PGI <sub>2</sub> (پروستاسیکلین)، PGE <sub>1</sub> ، PGE <sub>2</sub>
تنگی عروقی	PGD <sub>2</sub>
ترومبوکسان A <sub>2</sub> ، لکوتین‌های E <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , C <sub>4</sub>	
افزایش نفوذپذیری عروقی	لکوتین‌های E <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , C <sub>4</sub>
کمتوکسی، چسبندگی لکوسیتی	لکوتین B <sub>4</sub>
انقباض عضله صاف	پروستاگلاندین‌های PGE <sub>4</sub>
PGC <sub>4</sub> و PGD <sub>4</sub>	

میکروبی القا می‌شود.

مهم‌ترین اعمال آنها عبارتند از:

(A) فعال‌سازی اندوتیلیوم: تأثیر هر دو ماده روی اندوتیلیوم باعث فعال‌سازی اندوتیلیال می‌شود.

تأثیر آنها روی اندوتیلیوم عبارتند از:

۱ - افزایش بیان مولکول‌های چسبندگی مثل سلکتین E و P و لیگاند‌هایی برای اینتگرین‌ها

۲ - افزایش تولید واسطه‌های دیگر مثل سایتوکاین‌ها و کمکاین‌ها

۳ - افزایش فعالیت پیش‌انعقادی اندوتیلیوم

(B) فعال‌سازی گلوبول‌های سفید و سایر سلول‌ها

TNF - پاسخ نوتروفیل‌ها به اندوتیکسین باکتری‌ها و فعالیت میکروبکشی ماکروفازها را تحریک می‌کند.

- IL-1 - فیبروبلاست‌ها را تحریک به تولید کلارن می‌کند و تکثیر سلول‌های سینوپیال و مزانشیمال را تحریک می‌کند.

- IL-6 همراه با TNF باعث القا سلول‌های T یاریگر CD4 به نام TH17 می‌شوند.

(C) پاسخ فاز حاد سیستمیک، باعث ایجاد تب می‌شوند. همچنین در پاتوزن سردرم التهابی سیستمیک (SIRS) نقش دارند.

(D) بالابردن کاتابولیسم چربی و پروتئین و سرکوب اشتها که تعادل انرژی را تنظیم می‌کند. بنابراین تولید طولانی مدت TNF مثلاً در عفونت‌ها و سلطان‌ها باعث ایجاد کاشکسی می‌شود.

**نکته مهم:** آنتاگونیست‌های TNF در درمان بیماری‌های التهابی

جدول ۳-۷. سیتوکاین‌ها در التهاب

سیتوکاین	در التهاب حاد	منع اصلی	عملکردهای اصلی در التهاب
TNF		ماکروفازها، ماستسل‌ها، لنفوسیت‌های T	تحریک بیان مولکول‌های چسبندگی اندوتیال و ترشح سایر سیتوکاین‌ها، آثار سیستمیک
IL-1		ماکروفازها، سلول‌های اندوتیال، برخی از سلول‌های اپی‌تیلیال	مشابه TNF، نقش مهم‌تر در ایجاد تپ
IL-6		ماکروفازها و سایر سلول‌ها	آثار سیستمیک (پاسخ فاز داد)
کموکاین‌ها		ماکروفازها، سلول‌های اندوتیال، لنفوسیت‌های T	فراخوانی گلبول‌های سفید به محل التهاب، مهاجرت سلول‌ها در بافت‌های طبیعی
IL-17	در التهاب مزمن	لنفوسیت‌های T	فراخوانی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها
IL-12		سلول‌های دندریتیک، ماکروفازها	افزایش تولید γIFN
IFN-γ		لنفوسیت‌های T، سلول‌های NK	فعال سازی ماکروفازها (افزایش توانایی آنها در کشتن میکروب‌ها و سلول‌های توموری)
IL-17		لنفوسیت‌های T	فراخوانی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها

– IL-17 توسط لنفوسیت‌های T تولید می‌شود و فراخوانی نوتروفیل‌ها را افزایش می‌دهد. آنتاگونیست‌های آن در درمان پسورایزیس و سایر بیماری‌های التهابی مؤثرند.  
– اینترفرون‌های نوع I که مانع تکثیر ویروس می‌شوند.

پروتئین G دارای ۷ ناحیه عرض غشایی انجام می‌دهند.  
نکته مهم: برخی از گیرنده‌های کموکاین (CXCR4 و CCR4) کورسپتور برای پوشش ویروس HIV هستند و در اتصال و ورود ویروس به سلول نقش دارند.  
کموکاین‌ها دو نقش اصلی دارند.

### سیستم کمپلمان

مجموعه از پروتئین‌ها و گیرنده‌های غشایی که عمدتاً در دفاع میزبان در برابر میکروب‌ها و واکنش‌های التهابی پاتولوژیک نقش دارند. بیش از ۲۰ نوع هستند که از C1 تا C9 نامگذاری شده‌اند.

۱- التهاب حاد یعنی با اثر روی گلبول‌های سفید و افزایش میل ترکیبی اینتگرین‌ها سبب چسبندگی گلبول‌های سفید به اندوتیلیوم می‌شوند و همچنین جاذب شیمیایی هستند. بنابراین به آنها کموکاین التهابی نیز گفته می‌شود.

۲- حفظ ساختار بافتی: برخی از کموکاین‌ها به صورت ذاتی توسط سلول‌های استرومایی بافت ساخته می‌شوند. به اینها کموکاین هموستاتیک گفته می‌شود. نقش آنها سازماندهی سلول‌ها در نواحی مختلف بافتی است. مثلاً لنفوسیت‌های B و T را در نواحی مشخص از طحال و گره‌های لنفاوی قرار می‌دهند.

این پروتئین‌ها به صورت غیرفعال در پلاسما حضور دارند و پس از فعل شدن باعث پروتولیز پروتئین‌های دیگر کمپلمان و ایجاد آبشار آنزیمی شوند. مرحله اصلی در فعل سازی کمپلمان پروتولیز C3 است. شکست C3 از سه مسیر رخ می‌دهد:

۱- مسیر کلاسیک که با تنشیت C1 روی آنتی‌بادی IgM

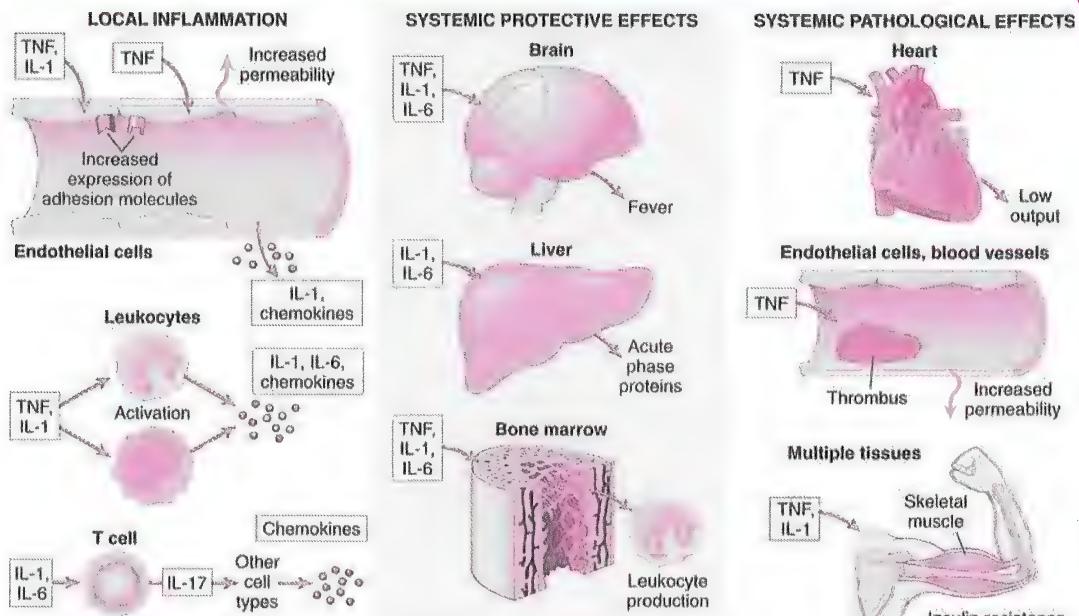
یا IgG (IgG) متصل به آنتی‌ژن شروع می‌شود.

۲- مسیر آلترناتیو که با حضور مولکول‌های سطحی میکروبی (مثل اندوتوکسین یا لیپوپلی‌ساکارید) و پلی‌ساکاریدها در غیاب آنتی‌بادی‌ها آغاز می‌شود.

۳- مسیر لکتین که در آن لکتین‌های پلاسمایی متصل به

### سایر سایتوکاین‌ها در التهاب حاد

– IL-6 توسط ماکروفازها ساخته می‌شود و در واکنش‌های موضعی و سیستمیک نقش دارد. آنتاگونیست‌های IL-6 در درمان آرتیریت روماتوئید استفاده می‌شوند.



شکل ۵-۳. نقش های اصلی سیتوکین ها در التهاب حاد. PDGF، PGE، پروستاگلاندین E، PGI، پروستاگلاندین I.

شکست آن (iC<sub>3</sub>b) اپسونین هستند و منجر به فاگوسیتوز می‌شوند.

۳- **لیز سلوی:** رسو ب کمپلکس MAC روی سلول ها سوراخ هایی در غشاء سلول های حفر می کند که آنها را نسبت به آب و یون ها نفوذ نمی کند و منجر به لیز اسموتیک می شود.

**نکته بسیار مهم:** عملکرد لیز سلولی کمپلمان در مورد کشتن نایسیرایها مهم است. بنابراین افراد مبتلا به کمبود اجزاء انتهایی کمپلمان، مستعد ابتلا به منتگوک و گونوکوک هستند.

## تنظيم فعالیت کمیلمان

پرتوینی های تنظیمی روی سولول یا در گردش خون باعث تنظیم فعالیت کمپلیمان می شوند و اجزاء فعال شده کمپلیمان را از بین می برند، اما در صورتی که مقدار زیادی کمپلیمان روی بافت ها رسوب کند این اجزاء تنظیمی مغلوب شده و خودایمنی رخ می دهد و در این افراد آنتی بادی های تشییت کننده کمپلیمان ساخته می شود.

۱- مهارگذشته  $C_1$  فعالیت  $C_1$  را مهار می‌کند. کمبود ارثی آن باعث آنژیوادم ارثی می‌شود.

مانوز به کربوهیدرات‌های موجود روی میکروب‌ها متصل و به صورت مستقیم  $C_1$  را فعال می‌کنند.

هر سه مسیر فوق باعث تشکیل آنژیم C3 کانورتاز می‌شوند که C3 را به دو قطعه مجزا C3a و C3b می‌شکند در نتیجه C3a آزاد می‌شود. ولی C3b به عامل محرك اولیه متصل شده و C5 کانورتاز را می‌سازند که C5a را می‌شکند تا C5b آزاد شوند. C5b به کمپلمان‌های انتهایی (C6-C9) متصل شده و کمپلکس C5b حمله به غشا (MAC) تشکیل می‌شود. میلیون‌ها مولکول C3b می‌توانند روی میکروب در عرض ۲ دقيقه رسوب کنند. نکته مهم: C3: مهم‌ترین و فراوان‌ترین جزء کمپلمان است.

عملکرد های اصلی، کمیلماز

۱- **التهاب:**  $C_{5a}$  و  $C_{4a}$  و  $C_{3a}$  آزادسازی هیستاتین را از ماستسل‌ها تحریک می‌کنند و باعث نفوذپذیری و انساع عروقی می‌شوند. به این مواد آنافیلاکتوسین می‌گویند چرا که در آنافیلاکسی دخیلند.  $C_{5a}$  عامل کموتاکسی برای نوتروفیل‌ها، مونوپلیت‌ها و اکزوینوفیل‌ها است.  $C_{5a}$  مسیر لیپوکسین‌ناز را در نوتروفیل‌ها و مونوپلیت‌ها فعال می‌کند.

۲- **ایسونیازید و فاگوسیتوز:**  $C_{3b}$  و محصول

۴- نوروپیتیدها: توسط اعصاب حسی و گلوبول‌های سفید ترشح می‌شوند. این پیتیدهای کوچک شامل ماده P و نوروکینین A هستند.

ماده P در اعصاب ریه و گوارش فعال است و اعمالی مثل سیگنال درد، تنظیم فشارخون، تحریک ترشح هورمون توسط سلول‌های اندوکرین و افزایش نفوذپذیری عروقی دارد.

### الگوهای آسیب‌شناسی التهاب حاد

شاه علامت ریخت‌شناسی التهاب حاد اتساع عروق خونی کوچک و تجمع گلوبول‌های سفید و مایع در بافت خارج عروقی است. افزایش جریان خون ناحیه آسیب دیده باعث ادم، قرمزی، گرمی و تورم می‌گردد.

گلوبول‌های سفید در محل التهاب با ترشح پروتئازها باعث آسیب بافتی و از دست رفتن عملکرد بافت می‌شوند. آزادسازی پروستاگلندین‌ها و نوروپیتیدها و سایتوکاین‌ها عامل درد موضعی است.

### التواب سروز

اگزوداپسیون و خروج مایع کم سلول به فضای حفرات بدنی مثل پریتوئن و پلور و پریکارد می‌باشد. مایع حاوی ارگانیسم‌ها نیست و گلوبول سفید اندکی دارد. تجمع مایع در حفرات بدن افیوئن نام دارد. در این وضعیت‌های التهابی افیوئن از نوع ترانسودا است و چرکی نیست.

البته افیوئن سروز در وضعیت‌های غیرالتهابی مثل کاهش جریان خون در نارسایی قلبی و کلیوی و کبدی نیز دیده می‌شود. تاول‌های پوستی در سوختگی یا عفونت ویروسی نیز تجمع مایع سروز هستند.

### التواب فیبرینی

هنگامی که نشت عروقی زیاد و یا تحریک پیش‌انعقادی موضعی باشد رخ می‌دهد. اگر نفوذپذیری عروقی زیاد باشد پروتئین‌های دارای وزن مولکولی بالا مثل فیبرینوئن از خون خارج می‌شوند و در فضای خارج سلولی فیبرین تشکیل می‌دهند. فیبرین به صورت شبکه اکوزینوفیل (صورتی رنگ) متشکل از رشته‌ها و گاهی به صورت ماده منعقد بی‌شکل دیده می‌شود.

**نکته مهم:** اگزودای فیبرینی مشخصه التهاب در پوشش حفرات بدن از قبیل منثر، پلور و پریکارد است. سرانجام اگزودای فیبرینی دو حالت دارد:

### ۲- فاکتور شتاب دهنده تخریب (DAF) و CD59

هر دو به وسیله قلاب گلیکوفسفاتیدیل (GPI) به غشا متصل می‌شوند. DAF مانع از تشکیل C3 کانورتاز و CD59 مانع از تشکیل MAC می‌شود.

**نکته بسیار مهم:** کمبود اکتسابی آنزیم تولیدکننده قلاب GPI باعث فعالسازی بیش از حد کمپلمان و لیز گلوبول‌های قرمز شده و بیماری هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH) تولید می‌کند.

**۳- فاکتور H** که فاکتور پروتولیز C3 کانورتاز است. کمبود آن باعث فعالسازی بیش از حد کمپلمان می‌شود. جهش در فاکتور H با یک بیماری کلیوی به نام سندرم همولیتیک اورمیک و نیز با افزایش نفوذپذیری عروق شبکیه در دیتراسیون ماکولار مرطوب چشم ارتباط دارد.

### سایر واسطه‌های التهاب

۱- فاکتور فعال کننده پلاکت (PAF) مشتق از فسفولیپید است. پلاکت‌ها، بازووفیل‌ها، ماستسل‌ها، نوترووفیل‌ها، ماکروفازها و سلول‌های اندوتیال PAF تولید می‌کنند.

اعمال PAF شامل تجمع پلاکتی، انقباض عروقی و تنگی برونش می‌شود.

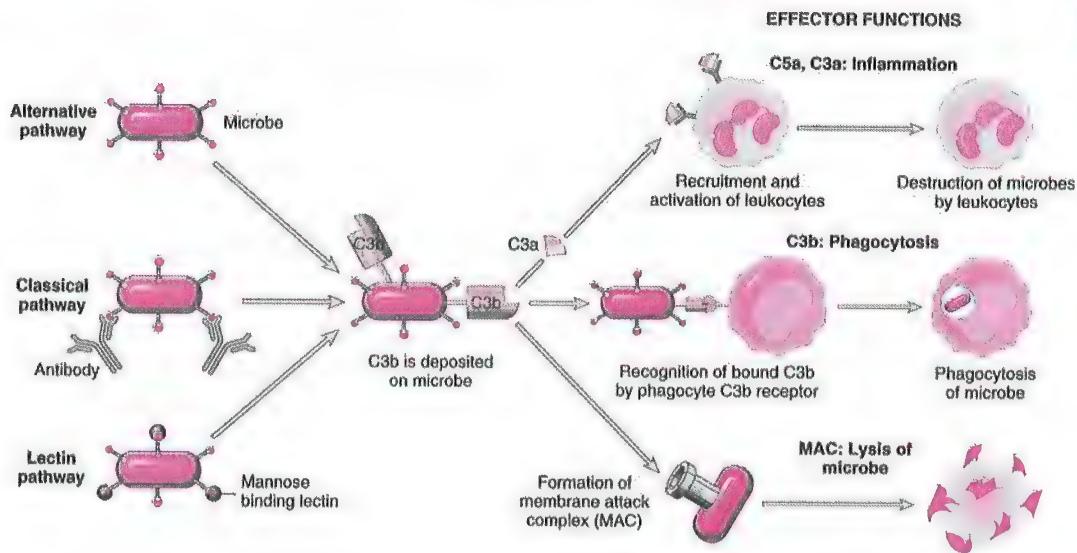
**نکته مهم:** PAF در غلظت پایین باعث اتساع عروقی و افزایش نفوذپذیری می‌شود.

۲- محصولات انعقاد انعقاد و التهاب به هم ارتباط دارند و مهار انعقاد التهاب را کاهش می‌دهند.

گیرنده‌های مرتبط با پروتئاز (PAR) توسط ترومبین فعال می‌شوند. PAR روی گلوبول‌های سفید بیان می‌شود و در آنها نقش التهابی دارد. مهم‌ترین نقش PAR در پلاکت‌ها اتصال به ترومبین و ایجاد تجمع پلاکتی است.

۳- کینین‌ها: پیتیدهای وازاکتیوی هستند که از کینینوئن و تحت تأثیر پروتئاز کالیکرئین حاصل می‌شوند. کالیکرئین یک گلیکوپروتئین پلاسمایی به نام کینینوئن با وزن مولکولی بالا (HMWK) را می‌شکند و برای کینین تولید می‌کند. برای کینین باعث افزایش نفوذپذیری عروقی، اتساع عروق، انقباض عضله صاف و درد در هنگام تزریق می‌شود. بنابراین آثار آن مشابه هیستامین است.

**نکته مهم:** آثار برای کینین کوتاه‌مدت است زیرا توسط آنزیم کینیناز غیرفعال می‌شود. برای کینین در آنافیلاکسی نقش واسطه دارد.



شکل ۶-۳. فعال شدن و اعمال سیستم کمپلمان. فعال شدن کمپلمان از مسیرهای مختلف باعث تجزیه C3 می‌شود. عملکردهای سیستم کمپلمان توسط محصولات تجزیه C3 و سایر پروتئین‌های کمپلمان و کمپلکس حمله به غشاء (MAC) به انجام می‌رسد.

- ۱- حل شدن از طریق فیبرینولیز
- ۲- رشد فیبروبلاستها و عروق خونی در آن و ایجاد اسکار، وقوع این حالت در پریکارد باعث ارگانیزاسیون حفره پریکارد و افزایش ضخامت فیبرو و کدرشدن حفره پریکارد و نهایتاً انسداد پریکارد می‌شود.

### التهاب چرکی (سوپوراتیو)

با تولید چرک مشخص می‌شود. چرک اگزودای محتوی نوتروفیل‌ها و بقایای نکروتیک و مایع ادم است. شایع‌ترین علت التهاب چرکی استافیلولکوک است که سبب نکروز می‌عانی می‌شود. مثال شایع التهاب چرکی آپاندیسیت حاد است.

### آبسه‌ها

آبسه‌ها تجمعات موضعی چرک در بافت هستند که ناشی از کاشتن باکتری‌های چرک‌زا در بافت هستند. آبسه یک ناحیه مرکزی حاوی گلوبول‌های سفید و سلول‌های بافتی نکروتیک است و اطراف این ناحیه، منطقه‌ای از نوتروفیل‌های زنده و خارج از آنها اتساع عروقی و پارانشیم و فیبروبلاست‌های فراوان دیده می‌شود.

جدول ۶-۸. نقش واسطه‌ها در واکنش‌های التهابی مختلف

واسطه‌های اصلی	واسطه‌های اضافی
هیستامین	اتساع عروقی پروستاگلاندین‌ها
هیستامین	افزایش نفوذپذیری عروقی (با آزادکردن آمین‌های C5a و C3a و ازوکتیو از ماستسل‌ها، سایر سلول‌ها)
IL-1, TNF	کموتاکسی، فراخوانی و فعل سازی
کموکاین‌ها	C3a و C5a گلوبول‌های سفید
C4, D4, E4, TNF, IL-1	لکوتین 4 درد
برادی‌کینین	آنزیم‌های لیزozومی گلوبول‌های سفید
درد	گونه‌های واکنش دهنده اکسیژن
آسیب بافتی	

### علل التهاب مزمن

۱- عفونت های پایدار مثل مایکروبکتریومها، قارچ ها و ویروس ها و انگل ها.

پاسخ ایمنی در این موارد اغلب به صورت ازدیاد حساسیت تأخیری و یا التهاب گرانولوم است. گاهی اگر التهاب حاد برطرف نشود، به التهاب مزمن تبدیل می شود مثل تشکیل آبse مزمن ریوی.

۲- ازدیاد حساسیت: یعنی فعال شدن بیش از حد سیستم ایمنی مثلاً در بیماری های خودایمنی (مثل آرتریت روماتوئید و MS) یا در بیماری های آرئیک (مثل آسم برونشیال).

۳- تماس طولانی مدت با عوامل سمی بروزن زاد یا درونزاد. مثلاً ذرات سیلیکا وقتی مدت طولانی تنفس شوند باعث بیماری التهابی ریوی به نام سیلیکوزیس می شوند. همچنین تولید بیش از حد کلسترول درونزاد بافتی باعث آترواسکلروز شریان می شود.

**نکته مهم:** التهاب مزمن در پاتوژن بیماری هایی مثل آزایمر، سندروم متابولیک، دیابت نوع ۲ و برخی سرطان ها نقش دارد.

### ریفت شناسی التهاب مزمن

۱- ارتشاح تک هسته ای ها یعنی لنفوسیت ها و ماکروفازها و پلاسماسل ها

۲- تخریب بافتی

۳- تلاش برای ترمیم به صورت تشکیل بافت همبند توسط آثیوژن و فیبروز

### سلول ها و واسطه های التهاب مزمن ماکروفازها

در اکثر واکنش های التهابی مزمن سلول غالب ماکروفازها هستند که فاکتورها و سایتوکاین های مختلف تولید می کنند و در بیگانه خواری و فعالسازی لنفوسیت های T اثر دارند.

ماکروفاز سلول های بافتی هستند که از سلول های بنیادی مغز استخوان و از پیش سازه های کیسه زرد ریانی و کبد جنینی منشأ می گیرند. این سلول ها در گردش خون مونوکیت نام دارند.

**نکته مهم:** ماکروفازها در اعضایی مثل کبد (سلول های کوپفر) - دستگاه عصبی مرکزی (میکروگلیال)، طحال و گره لنفاوی (هیستوسیت های سینوسی) و ریهها (ماکروفاز آلوئی) وجود دارند و مجموعاً سیستم فاگوسیت تک هسته ای را تشکیل می دهند که قبلاً سیستم رتیکولو اندوتیلیال نام داشت. در

با گذشت زمان آبse محصور شده و توسط بافت همبند جایگزین می شود.

**نکته:** آبse پایدار و یا آبse در مکان های حیاتی مثل مغز باید تخلیه جراحی شود.

### زخم

زخم یک نقص یا خفره موضعی در سطح عضو یا بافت است که بر اثر بیزش بافت نکروزه دچار التهاب رخ می دهد. محل های شایع زخم ها:

۱) مخاط دهان و معده و روده و دستگاه ادراری تناسلی

۲) پوست و بافت زیرجلدی اندام های تحتانی افراد مسن

**نکته:** در مرحله حاد زخم ارتشاح شدید PMN ها و اتساع عروقی دیده می شود.

در مرحله مزمن در حاشیه ها و قاعده زخم تکثیر فیبروبلاستی و اسکار و تجمع لنفوسیت و ماکروفاز و پلاسماسل رخ می دهد.

### پیامدهای التهاب حاد

عوامل مؤثر بر روند التهاب عبارتند از:

۱- ماهیت و شدت آسیب

۲- محل بافت مبتلا

۳- پاسخدهی میزان

التهاب حاد می تواند سه نوع پیامد داشته باشد:

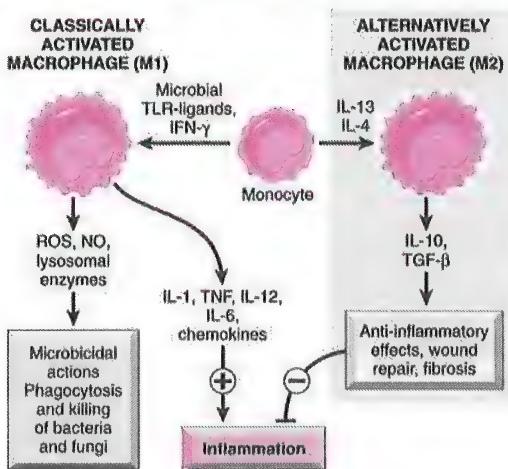
**۱- برطرف شدن کامل** در مواردی که آسیب کوتاه مدت و محدود باشد حذف بقایای سلولی و میکروبها رخ داده و مایع ادم به وسیله لنفاتیک جذب می شود.

**۲- بهبودی با تشکیل بافت اسکار** یا فیبروز در صورتی رخ می دهد که بافت توانایی بازسازی ندارد و یا هنگامی که اگرودای فیبرینی به فراوانی در حفرات سروزی تجمع یافته است. بنابراین بافت همبند رشد کرده و در محل زخم اسکار تشکیل می شود.

**۳- پیشرفت به سمت التهاب مزمن** در صورتی که عامل آسیبرسان حذف نشود.

### التهاب مزمن

پاسخ طول کشیده (هفته ها تا ماه ها) است که در آن التهاب و آسیب بافتی و ترمیم به طور همزمان وجود دارند.



شکل ۷-۳. مسیرهای کلاسیک و آلترناتیو فعالسازی ماکروفاز.

۲ -  $T_{H2}$  که ۴-IL و ۵-IL و ۱۳-IL تولید می‌کنند که اوزینوفیل‌ها را فراخوانی می‌کنند و ماکروفازها را از مسیر آلترناتیو فعال می‌کنند.

۳ - سلول‌های  $T_{H17}$  که ۱۷-IL و مواد دیگری ترشح می‌کنند که باعث ترشح کموکاین‌ها و فراخوانی نوتروفیل‌ها می‌شوند.

**نکته بسیار مهم:** نوع  $T_{H1}$  و  $T_{H17}$  در دفاع علیه باکتری‌ها و ویروس‌ها و خودایمنی نقش دارند. ولی نوع  $T_{H2}$  در دفاع علیه انگل‌ها و کرم‌ها و آرژی‌ها اهمیت دارند.

### عملکرد متقابل لنفوسيت‌ها و ماکروفازها

- ماکروفازها آنتی‌زن‌ها را به سلول T عرضه می‌کنند. آنها مولکول‌های غشایی (محرك‌های کمکی) را بروز می‌دهند و سیتوکاین‌هایی مثل ۱۲-IL ترشح می‌کنند که باعث تحریک سلول T می‌شود.

- لنفوسيت‌های T: با ترشح سیتوکاین‌ها ماکروفازها را فعال می‌کنند و فراخوانی می‌کنند.

- لنفوسيت‌های B فعال و پلاسماسل‌ها اغلب در محل التهاب حضور دارند و تولید آنتی‌بادی می‌کنند.

**نکته مهم:** در برخی واکنش‌های التهابی مزمن لنفوسيت‌ها و سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌زن و پلاسماسل‌ها در کنار یکدیگر ساختارهای لنفاوی را تشکیل می‌دهد که ارگان لنفاوی ثالثیه نام

واکنش‌های التهابی مونوцит‌ها به بافت‌ها می‌روند. نیمه عمر مونوцит‌ها در خون ۱ روز است ولی ماکروفازهای بافتی نیمه عمر چند ماه تا چند سال دارند. بنابراین پس از ۲ روز از آسیب حاد، ماکروفازها سلول اصلی هستند.

دو مسیر عمدۀ فعالسازی ماکروفازها وجود دارد:

۱ - **مسیر کلاسیک** توسط محصولات میکروبی مثل اندوتوكسین‌ها و سایتوکاین γ-IFN که از طریق TLR می‌دهد. ماکروفازهای این مسیر M1 نام دارند و NO و گونه واکنشی اکسیژن تولید می‌کنند و همچنین آنزیم‌های لیزوزومی را افزایش می‌دهند. این گروه نقش مهمی در التهاب دارند.

۲ - **مسیر آلترناتیو**. این مسیر توسط سایتوکاین‌های ۴-IL و ۱۳-IL که از لنفوسيت‌های T تولید می‌شوند انجام می‌شود. ماکروفازها در این مسیر M2 نام دارند و عملکرد اصلی آنها ترمیم بافت است. آنها میکروب‌کشی ندارند، بلکه فاکتورهای رشد و آنتی‌بیوتیک ترشح کرده و فیبروبلاست‌ها را فعال می‌کنند و تولید کلاژن را تحریک می‌کنند.

**نکته مهم:** در پاسخ به آسیب، اولین مسیر، مسیر کلاسیک است و پس از آن مسیر آلترناتیو فعال می‌شود. ماکروفازها سایتوکاین‌هایی مثل ۱-IL و TNF و کموکاین‌ها و ایکوزانوئید ترشح می‌کنند. ماکروفازها آنتی‌زن‌ها را به لنفوسيت‌های T ارائه می‌کنند و به سیگنال‌های ارسال شده از سلول T پاسخ می‌دهند و به این ترتیب یک حلقه فیدبک تشکیل می‌دهند.

**نکته مهم:** تحریک بافتی یکی از شاه علامت‌های التهاب مزمن است.

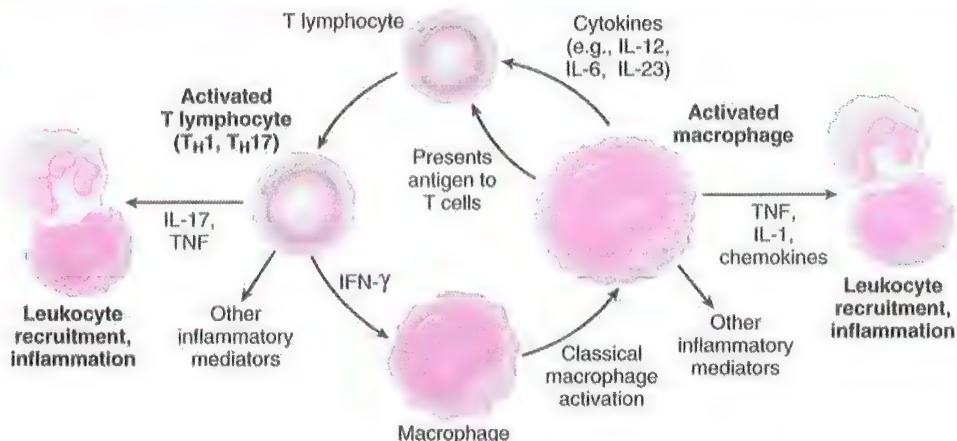
### لنفوسيت‌ها

میکروب‌ها و آنتی‌زن‌های محیطی لنفوسيت‌های B و T را فعال می‌کنند که آنها نیز التهاب مزمن را تشیدید کرده و ادامه می‌دهند. عملکرد اصلی لنفوسيت‌ها اینمی تطابقی است ولی در التهاب مزمن نیز حضور دارند. در بیماری‌های خودایمنی و افزایش حساسیت، لنفوسيت‌ها جمعیت غالب سلولی هستند.

### لنفوسيت‌های $CD4^+$

سیتوکین ترشح می‌دهند و التهاب را پیش می‌برند. آنها سه زیرگروه دارند:

۱ -  $T_{H1}$  که γ-IFN را می‌سازند و ماکروفازها را از مسیر کلاسیک فعال می‌کنند.



شکل ۳-۸. تعاملات ماکروفاز-لنسوسیت در التهاب مزمن. سلول‌های T فعال شده سیتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که ماکروفازها را فرا می‌خوانند (TNF، کمکاین‌ها) و آنها را فعال می‌سازند (IFN- $\gamma$ ). ماکروفازهای فعال شده نیز به نوبه خود با عرضه آنتی‌ژن‌ها و از طریق سیتوکاین‌هایی نظیر IL-12 سلول‌های T را فعال می‌نمایند.

پروستاگلندین آزاد می‌کنند. این پاسخ در جریان آرژی به غذاها و داروها و سم حشرات رخ می‌دهد و گاهی شوک آنافیلاکتیک رخ می‌دهد. ماستسل‌ها در التهاب مزمن نیز نقش دارند.

دارد. این حالت اغلب در سینوویوم بیماران آرتیت روماتوئید یا تیروئید بیماران هاشیمتو و یا مخاط معده افراد دچار عفونت هلیکوبکتر پیلوری دیده می‌شود.

## سایر سلول‌ها در التهاب مزمن

### اوزینوفیل‌ها

در واکنش‌های با واسطه IgE و عفونت‌های انگل فراوانند. اوزینوفیل‌ها توسط مولکول‌های چسبندگی و همچنین اوتاکسین فراخوانی می‌شوند. اوزینوفیل‌ها گرانولهایی دارند که حاوی پروتئین بازی اصلی هستند (MBP) که شدیداً کاتیونی بوده و برای انگل‌ها سمی است.

### ماستسل‌ها

به میزان زیادی در بافت‌های همبندی حضور دارند. آنها از پیش‌سازهای مغز استخوان منشأ گرفته و شباهت زیادی به بازویل‌های خون دارند ولی از آنها منشأ نمی‌گیرند بلکه ماستسل‌ها در بافت‌ها مستقر هستند.

ماستسل‌ها و بازویل‌ها در سطح خود گیرنده Fc $\epsilon$ RI را بیان می‌کنند که به قسمت Fc آنتی‌بادی IgE متصل می‌شود. در افزایش حساسیت فوری، IgE، Fc متصل به گیرنده‌های ماستسل، آنتی‌ژن را شناسایی کرده و سریعاً هیستامین و

### التهاب گرانولومی

شکلی از التهاب مزمن است که با تجمع ماکروفازها همراه با لننسوسیت‌های T و نکروز مرکزی مشخص می‌شود. ماکروفازهای فعال سیتوپلاسم وسیع داشته و شبیه سلول اپی‌تیال هستند که به آنها سلول اپی‌تلیوئید گویند. برخی از ماکروفازها به هم پیوسته و سلول غول‌آسای چند هسته‌ای (giant) تشکیل می‌دهند. تشکیل گرانولوم تلاش برای محصور

- ۳- تکنیک‌های مولکولی مثل PCR برای سل
- ۴- سرولوزی برای سیفیلیس

### آثار سیستمیک التهاب

التهاب حتی اگر موضعی باشد با واکنش‌های سیستمیک ناشی از سیتوکاین همراه است که پاسخ فاز حاد نام دارد. این واکنش‌ها در واکنش به سیتوکاین‌هایی است که توسط محصولات LPS باکتریایی و RNA دو رشته ویروسی تحریک می‌شوند.

**نکته مهم:** IL-1 و TNF و IL-6 واسطه‌های مهم التهاب حاد هستند.

### پاسخ‌های فاز حاد

۱- **تب:** با افزایش دمای بدن به میزان ۱ تا ۴ درجه مشخص می‌شود.

عوامل ایجادکننده تب، پیروژن نام دارد. افزایش دمای بدن، ناشی از پروستاگلندین‌هایی است که در سلول‌های عروقی و دور عروقی هیپوთالاموس تولید می‌شوند.

انواع مواد تبزا (A) محصولات باکتریایی مثل LPS که پیروژن بروز نمود. هستند.

(B) پیروژن‌های درونزad مثل سیتوکاین‌های IL-1 و TNF در نتیجه عوامل فوق، تولید پروستاگلندین‌ها در هیپوთالاموس افزایش یافته (مخصوصاً PGE<sub>2</sub>) و تنظیم دما توسط نوروترانسیمیترها به سطح بالاتر منتقل می‌شود.

**نکته:** NSAID‌ها با مهار تولید پروستاگلندین‌ها باعث کاهش تب می‌شوند.

۲- **پرتوئین‌های فاز حاد** در کبد تولید می‌شوند و سه نوع اصلی دارند:

(A) پرتوئین واکنشی C (CRP)

(B) فیرینوژن

(C) پرتوئین آمیلوئید A سرم (SAA)

این مواد به دیواره سلولی میکروب متصل شده و به عنوان اپسونین عمل می‌کنند و باعث تثبیت کمپلمان می‌شوند.

فیرینوژن به گلوبول‌های قرمز متصل و تشکیل رولو می‌دهد که باعث می‌شود آنها سریع تر رسوب می‌کنند. این امر اساس واکنش سرعت رسوب گلوبول‌های قرمز (ESR) است.

**نکته:** SAA در وضعیت‌های التهاب مزمن باعث آمیلوئیدوز ثانویه می‌شود.

کدن عامل آسیب‌رسان است.  
دو نوع گرانولوم وجود دارد:

۱- **گرانولوم ایمنی** زمانی که محرک قابل حذف نباشد ایجاد می‌شود مثل یک میکروب مقاوم یا آنتیژن خارجی. در این حالت ماکروفازها سلول‌های T را فعال کرده و سیتوکاین‌هایی مثل IL-2 و γ-IFN را بسازند. IL-2 سلول‌های T را فعال کرده و پاسخ را پایدار می‌کند. γ-IFN باعث فعال شدن ماکروفازها می‌شود.

۲- **گرانولوم جسم خارجی** که در غیاب پاسخ ایمنی و در پاسخ به جسم خارجی مثل تالک، نخ بخیه و الیاف تشکیل می‌شوند. این مواد بزرگ قابل فاگوسیتوز نیستند و سلول‌های اپی‌تیلیوئید و غول آسا در سطح جسم خارجی قرار می‌گیرند. مواد خارجی در مرکز گرانولوم دیده می‌شوند (به ویژه با نورولایزه).

### ریفت‌شناسی گرانولوم‌ها

ماکروفازهای فعال دارای سیتوپلاسم صورتی و گرانولار با حدود ناشخص هستند که اپی‌تیلیوئید نام دارند. حلقوای از لنفوцит‌ها و حاشیه‌ای از فیبرولاست‌ها در اطراف آنها دیده می‌شود. سلول‌های غول آسا به نام سلول لانگرهانس نیز وجود دارند. گرانولوم‌های مرتبط با ارگانیسم‌های عفونی مثل مایکروب‌کتریوم توبرکلوز ناحیه نکروز مرکزی دارند. ناحیه نکروزه نمایی گرانولار و پنیری شکل دارد و به همین دلیل نکروز کارنیوز یا پنیری نام دارد.

مواد نکروتیک به صورت مواد بی‌شکل، آمورف و قرمزرنگ و فاقد جزئیات سلولی هستند.

**نکته بسیار مهم:** گرانولوم‌ای موجود در بیماری کرون، سارکوئیدوز و واکنش جسم خارجی نکروز ندارند و بتایراین کارکارئوز (غیرپنیری) نام دارند.

گرانولوم‌ها در موارد زیر دیده می‌شوند:

۱- در پاسخ به میکروب‌های خاص مثل مایکروب‌کتریوم توبرکلوز، ترپونما پالیدوم و قارچ‌ها

۲- بیماری‌های خودایمنی مثل کرون و سارکوئیدوز

**نکته:** سل سردسته بیماری‌های عفونی گرانولومی است که در این حالت گرانولوم سلی به نام توبرکل نام دارد.

**نکته مهم:** برای شناسایی عامل گرانولوم ممکن است روش‌های خاصی لازم باشد که عبارتند از:

۱- رنگ‌آمیزی اسید فاست برای باسیل سل

۲- روش کشت برای سل و قارچ‌ها

جدول ۳-۹. نمونه‌هایی از بیماری‌های همراه با التهاب گرانولوماتو

بیماری	علت	واکنش بافتی
سل	مایکوباکتریوم توبرکلوزیس	گرانولوم‌های دارای نکروز کارئوز (توبرکل): کانونی از ماکروفازهای فعال (سلول‌های اپی‌تیلیوئید) با حاسیهای از فیبرولیست‌ها، لنفوسیت‌ها، هیستیوسیت‌ها و گاهی سلول‌های غول‌آسای لانگهانس؛ نکروز مرکزی با بقایای گرانولار بی‌شکل؛ باسیل اسید فاست
جدام	مایکوباکتریوم پرره ترپونما پالیدوم	باسیل اسید فاست در ماکروفازهای گرانولوم‌های بدون نکروز کارئوز گوم: ضایعات میکروسکوپی تا قابل مشاهده با پشم غیرمسلح، دیوارهای احاطه‌کننده از ماکروفازهای ارتشاج پلاسماسیل‌های سلول‌های مرکزی بدون از دست دادن حدود سلولی، دچار نکروز شده‌اند. ارگانیسم‌ها به سختی در بافت قابل تشخیصند.
سیفیلیس		گرانولوم گرد یا ستاره‌ای حاوی بقایای گرانولار مرکزی و نوتروفیل‌های قابل تشخیص، حضور سلول‌های غول‌آسا نامعمول است.
بیماری خراش گربه	باسیل گرم منفی	گرانولوم‌های بدون نکروز کارئوز با ماکروفازهای فعال فراوان
سارکوئیدوز	اتیولوژی ناشناخته	گاهی گرانولوم‌های غیرکارئوز در جدار روده، همراه با ارتشاج التهابی مزمن
بیماری کرون (بیماری التهابی روده)	واکنش ایمنی بر ضد میکروب‌های ناشناخته روده‌ای، متراکم دیده می‌شود. و احتمالاً آنتی‌زن‌های خودی	

**نکته مهم:** بر عکس، در برخی عفونت‌های خاص مثل تیفوئید، ویروس‌های خاص، ریکتیزیاها و پرتوتزوواهای خاص لکوپنی (کاهش گلbul‌های سفید) رخ می‌دهد.

۴- افزایش فشار خون و ضربان قلب و کاهش تعزیز که به دلیل توزیع مجدد جریان خون از پوست به سمت عروق داخلی است.

۵- لرز و احساس سرما و بی‌اشتهای و خواب‌آودگی و کوتفتگی به دلیل تأثیر سایتوکاین‌ها روی مغز.

**نکته مهم:** در عفونت باکتریایی شدید (سپسیس) سایتوکاین‌های زیادی مثل TNF و IL-1 تولید می‌شوند که باعث DIC و شوک و هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین می‌شوند.

این واکنش‌ها سندرم پاسخ التهاب سیستمیک (SIRS) نام دارند.

البته SIRS ممکن است در موارد غیرعفونی مثل سوختگی شدید و تروما و پانکراتیت نیز رخ دهد.

### مروری بر ترمیم بافت

ترمیم بافت از دو طریق دو واکنش رخ می‌دهد:

۱- بازسازی که در اثر تکثیر سلول‌های باقی‌مانده مثلاً در اپی‌تیلیوم پوست و روده و بافت کبد رخ می‌دهد و یا اینکه توسط

**نکته مهم:** CRP به عنوان شاخص مهم برای ارزیابی خطر انفارکتوس می‌کارد استفاده می‌شود.

**نکته مهم:** پروتئین دیگری به نام هپسیدین که تنظیم کننده آهن است در فاز حاد التهاب افزایش می‌یابد. در صورت افزایش مزمن غلظت پلاسمایی هپسیدین دسترسی به آهن کاهش می‌یابد که عامل ایجاد کم خونی در التهاب مزمن است.

۳- **لکوسیتوز:** در عفونت باکتریایی معمولاً WBC‌ها تا ۱۵۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ افزایش می‌یابد ولی در موارد غیرمعمول به ۱۰۰،۰۰۰ تا ۴۰۰،۰۰۰ نیز می‌رسد.

این افزایش بسیار شدید گلbul‌های سفید **واکنش لوكوموند** نام دارد.

لکوسیتوز در ابتدا با افزایش رهاشدن گلbul‌های سفید از مغز استخوان و افزایش حضور نوتروفیل‌های نایابخ در گردش خون همراه است که شیفت به چپ نام دارد. عفونت طولانی مدت باعث تولید فاکتور محرک کلونی می‌شود (CSF) که به تکثیر پیش‌سازهای مغز استخوان کمک می‌کند.

- بیشتر عفونت‌های باکتریایی باعث نوتروفیلی (افزایش نوتروفیل‌های خون) می‌شوند.

- عفونت‌های ویروسی باعث لنفوسیتوز می‌شوند.

- در آرژی‌ها، عفونت‌های انگلی اوزینوفیلی دیده می‌شود.

می‌شوند. سیگنال حاصل از اینتگرین‌ها نیز باعث تکثیر سلولی می‌شود.

**نکته مهم:** در بالغین مهم‌ترین سلول‌های ترمیم کننده سلول‌های بنیادی بافتی هستند که در جایگاه‌های تخصص یافته قرار دارند و آسیب سبب ایجاد سیگنال‌هایی در این جایگاه‌ها شده و سلول‌های بنیادی خاموش را فعال می‌کند و باعث تکثیر و تمایز آنها می‌شود.

### مکانیسم‌های بازسازی بافت

- ۱ - در اپی‌تیلیوم دستگاه گوارش و پوست از طریق تکثیر و تمایز سلول‌های باقیمانده و بنیادی انجام می‌شود.
- ۲ - در ارگان‌های پارانشیمی که سلول‌های ایشان قدرت تکثیر دارند بازسازی رخ می‌دهد ولی به صورت محدود. مثلاً در آدرنال و تیروئید و ریه و پانکراس

**نکته:** فرآیند بازسازی کبد استثنائی نامحدود است.

**نکته:** برداشتن یک کلیه باعث پاسخ جیرانی کلیه مقابل به صورت هیپرپلازی و هیپرتروفی مجاری پروگریمال می‌شود.

### بازسازی کبد

کبد ظرفیت قابل توجهی برای بازسازی دارد. به طوری که پس از هپاتکتومی ناکامل به منظور حذف تومور، کبد رشد می‌کند.

۱ - تکثیر هپاتوپویتی‌های باقیمانده به طوری که حتی برداشتن ۹۰٪ کبد نیز قابل جریان است. این فرآیند توسط IL-6 که از سلول‌های کوپفر ساخته می‌شود و HGF تحریک می‌گردد.

۲ - بازسازی توسط سلول‌های پیش‌ساز کبدی. این سلول‌های پیش‌ساز در کبد سلول بیضی (oval) نام دارند و در جایگاه خاص به نام کانال هرینگ قرار دارند.

### ترمیم با تشکیل اسکار

اگر بازسازی قادر به ترمیم نباشد، بافت همبند جایگزین شده و اسکار تولید می‌کند. مثل بهبودی رخم پوستی یا اسکار در قلب پس از انفارکتوس میوکارد. مراحل تشکیل اسکار:

۱ - ابتدا طرف چند دقیقه توپی هموستاتیک اولیه پلاکتی شکل می‌گیرد.

۲ - التهاب حاد و مزمن که توسط محصولات کمپلمان و

سلول‌های بنیادی بافتی رخ می‌دهد.

### ۲ - رسوب بافت همبند و تشکیل اسکار

اگر بافت آسیب دیده توانایی باسازی کامل را نداشته باشد ترمیم با فیبروز رخ می‌دهد و باعث اسکار می‌شود. فیبروز به معنای رسوب گستردگی کلائژ در ریه‌ها، کلیه و کبد به دنبال التهاب و یا به دنبال نکروز وسیع ایسکمیک میوکارد می‌باشد. اگر فیبروز در یک فضای بافتی مملو از اگزودای التهابی باشد، ارگانیزاسیون نام دارد.

### بازسازی سلول و بافت

تکثیر سلولی توسط عوامل رشد تحریک می‌شود و به یکپارچگی ماتریکس خارج سلولی وابسته است.

### تکثیر سلولی

توانایی تکثیری بافت‌ها ذاتی است. براین اساس بافت‌ها سه نوع هستند:

۱ - **بافت ناپایدار (labile)** مداوماً سلول‌ها از بین رفته و جایگزین می‌شوند. مثلاً سلول‌های خونساز مغز استخوان و اپی‌تیلیوم سطحی سنگفرشی پوست و حفره دهان و واژن و سروپیکس، اپی‌تیلیوم مکعبی عدد اگزوکرین (مثل پانکراس و غدد بزاقی و مجاری صفرایی)، اپی‌تیلیوم استوانه‌ای دستگاه گوارش و رحم و لوله فالوپ و اپی‌تیلیوم ترانزیشنال دستگاه ادراری.

**نکته:** سلول‌های جدید از منشأ سلول‌های بنیادی و پیش‌سازهای نابالغ هستند.

۲ - **بافت پایدار (Stable)**، یعنی سلول‌ها در حالت طبیعی در مرحله G0 چرخه سلول هستند و تکثیر نمی‌شوند ولی قادرند در پاسخ به آسیب بافتی تکثیر شوند. مثل پارانشیم کلیه و کبد و پانکراس، همچنین سلول‌های اندوتیال و عضلات صاف و فیبروپلاست‌ها.

۳ - **بافت‌های دائمی (permanent)** سلول‌های آنها غیرقابل تکثیر هستند مثل نورون‌ها و عضلات قلب. آسیب به این بافت غیرقابل برگشت بوده و باعث ایجاد اسکار می‌شود. **نکته مهم:** سلول‌های عضله اسکلتی نیز غیرقابل تقسیم هستند ولی سلول‌های اقماری متصل به غلاف اندومیزیال ظرفیت بازسازی عضله را دارند.

تکثیر سلولها توسط عوامل رشد تحریک می‌شود که مهم‌ترین منبع این عوامل رشد ماکرووفاژها هستند. عوامل رشد باعث پیشبرد چرخه سلول و تغییرات ژنی و القای رونویسی

۴ - تکثیر اندوتیال  
 ۵ - بازارایی به شکل مباری مویرگی جدید  
 ۶ - فراخوانی سلول‌های پری‌اندوتیال (پری‌سیت‌ها و عضلات صاف)  
 ۷ - مهار تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتیال و رسوب غشاء پایه  
 مسیرهای دخیل در آنژیوژن عبارتند از:  
 ۱ - عوامل رشد مثل VEGF به خصوص VEGF-A آغازگر فرایند آنژیوژن هستند. VEGF باعث تولید NO نیز می‌شود که اتساع عروقی ایجاد می‌کند. عوامل رشد فیبروبلاستی FGF به ویژه FGF2 تکثیر سلول‌های اندوتیال را تحریک می‌کنند. سپس PGDF عضله صاف را فرامی‌خواند و TGF- $\beta$  تکثیر اندوتیال را مهار می‌کند.  
 ۲ - پیام‌رسانی Notch مشابه VEGF عمل می‌کند.  
 ۳ - پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی از طریق تعامل با گیرندهای ایتنگرین اندوتیال باعث جوانه‌زن عروق می‌شوند.  
 ۴ - آنژیم‌های ماتریکس خارج سلولی به ویژه MMP‌ها، ماتریکس را تجزیه می‌کنند تا امکان بازارایی و گسترش عروقی فراهم شود.

### فعالسازی فیبروبلاست‌ها و رسوب بافت همبند

رسوب بافت همبند دو مرحله دارد:

- ۱ - مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها در محل آسیب
- ۲ - رسوب پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی توسط فیبروبلاست‌ها

عوامل رشد مؤثر در این مراحل PDGF و FGF-2 و TGF- $\beta$  هستند که از ماکروفازهای M<sub>2</sub> ترشح می‌شوند.

**نکته مهم:** برخی از فیبروبلاست‌ها به می‌فیبروبلاست تمايز می‌یابند که حاوی اکتین عضله صاف است و فعالیت انقباضی دارد و باعث کشیدن لبه‌های زخم می‌شود.

مهم‌ترین سایتوکاین در تولید بافت همبند **TGF- $\beta$**  است که

توسط ماکروفازهای M<sub>2</sub> تولید می‌شود.

عوامل تنظیم TGF- $\beta$  عبارتند از:

۱ - مراحل پس از رونویسی زن

۲ - سرعت ترشح مولکول فعال

۳ - عوامل موجود در ECM مثل ایتنگرین

۴ - میکروفیریلها

TGF- $\beta$  تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها را تحریک

سایتوکاین‌های آزادشده از پلاکت القا می‌شود و باعث فراخوانی نوتوفیل‌ها و بعد مونوکیت‌ها می‌شود (در ۶ تا ۴۸ ساعت اولیه).

**نکته مهم:** در مرحله ترمیم ماکروفازهای سلول‌های اصلی هستند. ماکروفازهای M<sub>1</sub> میکروب‌ها و مواد نکروتیک را حذف می‌کنند و ماکروفازهای M<sub>2</sub> عوامل رشد را تولید می‌کنند.

۳ - **تکثیر سلولی:** در مرحله بعد که تا ۱۰ روز طول می‌کشد انواع سلول‌های اندوتیال، عروقی و فیبروبلاست مهاجرت می‌کنند و زخم را ترمیم می‌کنند.

- سلول‌های اندوتیال عروق خونی جدید را تشکیل می‌دهند (آنژیوژن).

- سلول‌های اپی‌تیال روی زخم را می‌پوشانند.

- سلول‌های فیبروبلاست‌ایاف کلاژن و اسکار را می‌سازند.

**نکته مهم:** مجموعه فیبروبلاست‌ها، بافت همبندی شل و عروق جدید و سلول‌های التهابی مزمن نوعی بافت ویژه زخم‌های در حال بهبودی را تشکیل می‌دهد که بافت **جوانه‌ای یا گرانولاسیون** نام دارد. این بافت صورتی رنگ و نرم و گرانولار است و در زیر زخم پوستی مشاهده می‌شود.

۴ - **شکل‌گیری مجدد.** بافت همبندی سازمان‌یابی مجدد می‌یابد تا اسکار پایدار تشکیل دهد. این مرحله ۲ تا ۳ هفته پس از آسیب شروع می‌شود و ماهها تا سال‌ها طول می‌کشد.

نحوه بهبودی زخم‌های پوستی به دو دسته تقسیم می‌شود:

۱ - بهبودی با روند اولیه ترمیم (جوش خوردن اولیه) که به بازسازی اپی‌تیلیوم اشارة دارد و اسکار آن حداقل است. این نوع در برش‌های جراحی که لبه‌های نزدیک دارند رخ می‌دهد.

۲ - بهبودی با روند ثانویه ترمیم (جوش خوردن ثانویه) که با ترکیبی از بازسازی و اسکار بهبود می‌یابند و در زخم‌های بزرگ رخ می‌دهد.

### آنژیوژن

فرآیندی است که عروق خونی جدید از عروق قبلی ساخته می‌شوند.

آنژیوژن در التیام زخم، ایجاد جریان خون جانبی در نواحی ایسکمیک و افزایش اندازه تومورها فرآیندی حیاتی است.

مراحل آنژیوژن عبارتند از:

۱ - اتساع عروقی در پاسخ به NO و VEGF

۲ - جداسدن پری‌سیت‌ها از سطح رگ و شکستن غشاء پایه برای تشکیل جوانه عروقی جدید

۳ - مهاجرت سلول‌های اندوتیال به محل آسیب

با دیواره نازک و ظریف در یک ماتریکس خارج سلولی شل است که با سلول‌های التهابی به ویژه ماکروفازها آمیخته هستند. اسکار یا فیروز در بافت‌ها از فیبروبلاست‌های دوکی شکل غیرفعال، کلاژن متراکم و بافت الاستیک و اجزاء ECM تشکیل شده است.

**نکته مهم:** رنگ‌آمیزی اختصاصی تری کروم برای مشاهده الیاف کلاژن (رنگ تری کروم سه رنگ دارد که گلولهای قرمز را نارنجی، عضله را قرمز و کلاژن را آبی می‌کند) و رنگ‌آمیزی الاستین برای الیاف الاستین به کار می‌رود. همچنین رتیکولین یکی دیگر از پروتئین‌های ماتریکس است و از کلاژن نوع III تشکیل شده که توسط رنگ‌آمیزی اختصاصی رتیکولین قابل تشخیص است.

### عواملی که ترمیم بافت را مختل می‌کنند

- ۱ - عفونت
- ۲ - دیابت

۳ - وضعیت تنفسی‌های مثل‌آمیبود ویتامین C و سوئوندیه ۴ - گلوبکورتیکوئیدها (استروئیدها) باعث مهار تولید TGF- $\beta$  و کاهش فیبروز می‌شوند البته در مواردی مثل عفونت قرنیه به عنوان دارو تجویز می‌شوند تا مانع دورت قرنیه شوند.

۵ - عوامل مکانیکی مثل فشار موضعی یا پیچ خودگی ۶ - خون‌رسانی ضعیف ناشی از آرتربیوسکلروز و دیابت یا واریس

- ۷ - اجسام خارجی

۸ - نوع و حجم آسیب بافتی مثل‌آ در بافت‌های غیرقابل تکثیر الزاماً اسکار تشکیل می‌شود.

۹ - محل آسیب و خصوصیات بافتی مثل‌آ در التهاب حفرات بدن اگزودهای کوچک جذب می‌شوند ولی اگزودهای بزرگ جذب نشده و سازمان‌بایی می‌گردد و در نهایت اسکار فیبروزه تشکیل می‌گردد.

### قرمیم غیرطیعی زخم و اسکار

عوارض ترمیم بافت ناشی از اختلال در اجزاء زیر است:

(A) **نقص در التیام و اسکار ناکافی در زخم‌های مزمن** مثال‌های زخم‌های مزمن عبارتند از:

۱ - زخم‌های وریدی اندام تحتانی: ناشی از نارسایی احتقانی قلب یا واریس در افراد مسن است. رسوب هموسیدرین در این زخم‌ها شایع است.

می‌کند و تولید کلاژن و فیبرونکتین را افزایش داده و با مهار آنژیم MMP تجزیه ECM را کاهش می‌دهد.

TGF- $\beta$  در تشکیل اسکار پس از آسیب و ایجاد فیروزه، کلیه و کبد پس از التهاب مزمن نقش دارد. TGF- $\beta$  آثار ضد التهابی نیز دارد و باعث مهار تکثیر لنفوسيت‌ها می‌شود.

### بازآرایی بافت همبند

پس از تشکیل اسکار، بازآرایی رخ می‌دهد تا استحکام آن افزایش یابد و جمع شود.

این استحکام از طریق پیوندهای متقطع کلاژن و افزایش اندازه الیاف کلاژن است. همچنین کلاژن نوع III به تدریج تبدیل به نوع I می‌شود که قابلیت ارتجاعی بیشتری دارد.

**نکته مهم:** زخم‌های پوستی معمولاً در عرض ۳ ماه به ۷۰٪ تا ۸۰٪ استحکام اولیه می‌رسند.

با گذشت زمان بافت همبند و اسکار تجزیه می‌شود. تجزیه کلاژن توسط متالوپروتیناز ماتریکس (MMP) انجام می‌گیرد. MMP‌ها برای فعالیت خود به یون‌های فلزی (مثل روی) نیاز دارند.

MMP‌ها توسط سلول‌های مثل فیبروبلاست‌ها، ماکروفاز، نوتروفیل و سلول سینوپیال اپی‌تیال ترشح می‌شوند و تولید آنها تحت نظارت عوامل رشد است.

انواع MMP‌ها عبارتند از:

۱ - کلاژنаз بینایینی که کلاژن رشته‌ای را می‌شکند (MMP-1, 2, 3)

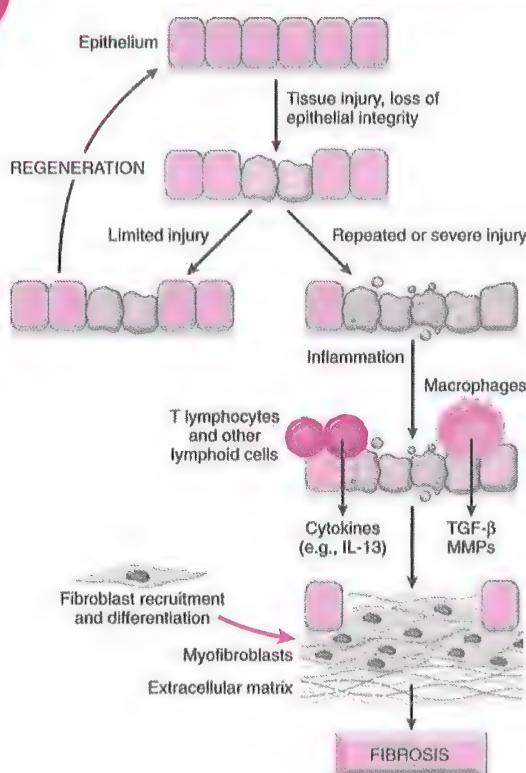
۲ - ژلاتینازها (MMP2) که کلاژن آمورف و فیبرونکتین را تجزیه می‌کند.

۳ - استرومولیزین‌ها (MMP-3, 10, 11) که پروتئوگلیکان، لامینین و فیبرونکتین و کلاژن بی‌شکل را تجزیه می‌کند. البته الاستاز نوتروفیل و کاتپسین G و پلاسمنین و سرین پروتئازها نیز ماتریکس را می‌شکنند ولی اهمیت آنها کمتر از MMP است.

**نکته مهم:** مهارکننده‌های متالوپروتینازها (TIMP) توسط سلول‌های مزاشیم ساخته می‌شوند و کلاژن‌ها را غیرفعال می‌کنند. بنابراین اندازه و ماهیت اسکار توسط تعادل بین MMP و TIMP تعیین می‌شود.

### ریفت‌شناسی اسکار

ویژگی بافت جوانه‌ای تکثیر فیبروبلاست‌ها و مویرگ‌های جدید



**شکل ۳-۹.** مکانیسم‌های فیروز. آسیب بافتی پایدار سبب التهاب مزمن و از بین رفتن ساختار بافت می‌شود. سیتوکاین‌هایی که توسط ماکروفازها و سایر گلیوبول‌های سفید تولید شده‌اند مهاجرت و تکثیر فیbroblast‌ها و میوfibroblast‌ها و نیز رسوپ کلازن و سایر پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی را تحریک می‌کنند. نتیجه نهایی، جایگزینی بافت طبیعی توسط فیروز است.

**نکته مهم:** سلول‌هایی که در پاسخ به  $TGF-\beta$  کلازن می‌سازند در ریه و کلیه میوfibroblast‌هستند ولی در سیروز کبدی سلول‌های ستاره‌ای شکل می‌باشند.

بیماری‌های فیبروتیک بیماری‌های مزمن و ناتوان کنندگی هستند که عبارتند از: ۱) سیروز کبدی (۲) اسکلروز سیستمیک (۳) بیماری‌های فیبروز دهنده ریه (فیبروز ایدیوپاتیک ریه، پنوموکونیوزها، فیبروز ناشی از دارو و اشعه) (۴) بیماری انتهایی کلیوی (۵) پریکاردیت فشارنده.

**۲ - زخم‌های شریانی:** در افراد دچار آتروسکلروز شریان‌های محیطی و همراه با دیابت، ایسکمی شریانی باعث آتروفی و نکروز پوست می‌شود.

**۳ - زخم‌های فشاری:** بر اثر فشار طولانی بافت‌ها روى استخوان ایجاد می‌شوند مثلاً در افراد مسن و بدون حرکت و محدود به بستر.

**۴ - زخم‌های دیابتی** که پاهای را مبتلا می‌کنند: نکروز بافتی و عدم التیام زخم به دلیل بیماری عروق کوچک است که باعث ایسکمی، نوروباتی و اختلالات متابولیک و عفونت می‌باشد. این ضایعات با زخم اپی‌تیال و بافت جوانه‌ای وسیع در درم مشخص می‌شوند.

**(B) تشکیل اسکار بیش از حد:** اسکار بیش از حد اجزاء فرآیند ترمیم، باعث اسکار هیپرتروفیک و کلوئید می‌گردد.

**اسکار هیپرتروفیک** ناشی از تجمع کلازن بیش از حد است و حاوی میوfibroblast‌های فراوان است. اسکار هیپرتروفیک معمولاً پس از آسیب حرارتی و تروما ایجاد می‌شود که لایه‌های عمقی درم را درگیر می‌کند.

اگر بافت اسکار از مرزهای اولیه زخم فراتر برود **کلوئید** نام دارد.

حالت دیگر تشکیل بیش از حد بافت جوانه‌ای است که به آن گوشت اضافی نیز گفته می‌شود.

**(C) ایجاد جمع شدگی** اتفاقی زخم جزء مهمی از فرآیند التیام است ولی اگر تشدید پیدا کند باعث جمع شدگی می‌گردد و بدشکلی‌هایی در زخم ایجاد می‌کند. کف دست‌ها و پاهای و قدم قفسه سینه مستعد جمع شدگی هستند.

**نکته:** جمع شدگی پس از سوختگی شایع است.

### فیروز در اعضای پارانشیمی

فیروز به معنای رسوپ بیش از حد کلازن و سایر اجزاء ECM در بافت است.

### تفاوت فیروز و اسکار:

فیروز در جریان بیماری‌های مزمن در اعضای داخلی رخ می‌دهد ولی اسکار معمولاً مربوط به پوست است. فیروز می‌تواند باعث اختلال عملکرد عضو و نارسایی آن شود.

**نکته مهم:** سایتوکاین اصلی در فیروز  $TGF-\beta$  است.

# اختلالات همودینامیک، تروموبوامبولی و شوک

**نکته:** احتقان مزمن طولانی باعث خونرسانی ناکافی و هیپوکسی می‌شود که در نتیجه باعث مرگ سلول‌های پارانشیمی و فیبروز می‌شود.

در شرایط طبیعی جابجایی آب و الکتروولیت‌ها از عروق بافت‌ها کم است ولی در شرایط پاتولوژیک که باعث تغییر اندوتلیوم، افزایش فشار هیدروستاتیک عروقی یا کاهش بروتنین‌های پلاسمایی شود این تعادل به هم می‌خورد و ادم ایجاد می‌شود. ادم یعنی تجمع مایع ناشی از خروج خالص آب به فضای خارج عروقی. ادم می‌تواند محدود به اندام تحتانی باشد و یا وسیع بوده باعث پرشدن ریه‌ها و خفگی شود.

**هموستاز** فرآیند لخته‌شدن خون است که از خونریزی جلوگیری می‌کند پس هموستاز ناکافی باعث خونریزی می‌شود. در مقابل انعقاد نابجا باعث ترومبوز یا آمبولی در عروق خونی می‌شود که می‌تواند باعث ایسکمی شود.

**نکته:** سه علت عمدۀ مرگ در کشورهای توسعه یافته انفارکتوس میوکارد، آمبولی ریه و حوادث عروق مغزی (سکته‌مغزی) هستند.

**احتقان حاد ریوی:** تجمع خون در مویرگ‌های آلوئولی همراه با درجاتی از ادم دیواره آلوئولی و خونریزی دیده می‌شود.

**احتقان مزمن ریوی:** جدار آلوئول ضخیم و فیبروتیک شده و در داخل فضای آلوئول‌ها ماکروفازهای حاوی هموسیدرین دیده می‌شوند که بر اثر فاگوسیتوز گلوبول‌های قرمز ایجاد شده‌اند.

**نکته مهم:** به این ماکروفازهای سلول نارسایی قلبی گفته می‌شود. **احتقان حاد کبدی:** وریدهای مرکزی و سینوزوئیدها متسع شده‌اند و نکروز هپاتوسیت‌های مرکزی رخ می‌دهد، اما هپاتوسیت‌های اطراف پورت فقط دچار تغییرات چربی می‌شوند.

**احتقان مزمن کبدی غیرفعال:** مناطق مرکزی لوبول کبدی ظاهر قهقهه‌ای مایل به قرمز و فرورفته دارند، ولی نواحی محیطی لوبول‌ها خرمایی رنگ و غیرمحقق هستند که به این حالت

**نمایی جوز هندی** گفته می‌شود (Nutmeg).

همچنین نکروز هپاتوسیت‌های مرکزی و خونریزی و ماکروفازهای حاوی هموسیدرین دیده می‌شوند.

## ادم

۶۰٪ وزن بدن را آب تشکیل می‌دهد که  $\frac{2}{3}$  خارج سلولی و  $\frac{1}{3}$  آن داخل سلولی است. قسمت عمدۀ آب خارج سلولی مایع بینانی است.

احتقان دو نوع دارد: ۱) سیستمیک (مثل نارسایی قلب) ۲) پرخونی (Congestion) و پرخونی (hyperemia) به افزایش حجم خون در بافت اشاره دارند. پرخونی فرآیند فعال ناشی از اتساع آرتریولی و افزایش جریان وریدی است. مثلاً در هنگام ورزش یا در محل التهاب که در این حالت بافت قرمزتر از طبیعی است. ولی احتقان فرآیند غیرفعال ناشی از اختلال جریان خون خروجی وریدی است.

احتقان دو نوع دارد: ۱) سیستمیک (مثل نارسایی قلب) ۲) موضعی (انسداد ورید مجزا) بافت دارای احتقان به رنگ قرمز مایل به آبی (سیانوتیک) است که به دلیل تجمع هموگلوبین فاقد اکسیژن است.

جدول ۱-۴. علل ادم	
<b>افزایش فشار هیدروستاتیک</b>	
<b>اختلال بازگشت وریدی</b>	
نارسایی احتقانی قلب	
پریکاردیت فشارنده	
آسیت (سیروز کبدی)	
انسداد یا فشردگی وریدی	
ترومبوز	
فشار خارجی (مثلاً توده)	
بی حرکتی اندام تحتانی همراه با پایین قرارگرفتن اندام به مدت طولانی	
<b>اتساع آرتربولی</b>	
حرارت	
اختلال تنظیمی نوروهومورال	
<b>کاهش فشار اسمزی پلاسما (هیپوپروتئینمی)</b>	
گلومرولوباتیک‌های از دستدهنده پروتئین (سندرم نفروتیک)	
سیروز کبد (آسیت)	
سوتغذیه	
گاستروانتروپاتی از دستدهنده پروتئین	
<b>انسداد لنفاتیک</b>	
التهابی	
نئوپلاسما	
پس از جراحی	
پس از پرتوتابی	
احتباس سدیم	
دریافت بیش از حد نمک همراه با نارسایی کلیوی	
افزایش بازجذب توبولی سدیم	
کاهش خون رسانی کلیوی	
افزایش ترشح نین - آنزیوتنسین - آلدوسترون	
<b>التهاب</b>	
التهاب حاد	
التهاب مزمن	
آنژیوژن	

خروج مایع می‌شود. آلبومین نیمی از پروتئین پلاسما است. مهم‌ترین علت حذف آلبومین سندرم نفروتیک است، زیرا آلبومین در ادرار دفع می‌شود. علل دیگر از دست رفتن آلبومین

**نکته:** پلاسماهی خون فقط ۵٪ مایع بدن را تشکیل می‌دهد.

ادم به معنای تجمع مایع در خارج عروق و در بافت‌ها است.

**نکته:** اگر مایع در حفرات بدن تجمع یابد **افیوژن** نام دارد که چند نوع دارد:

(A) افیوژن مایع پلور (هیدروتوراکس)

(B) افیوژن پریکارد (هیدروپریکارد)

(C) افیوژن حفره صفاقی (هیدروپریتوئن یا آسیت)

**نکته مهم:** به ادم شدید و منتشر بدن همراه با تورم بافت‌های زیرجلدی و تجمع مایع در حفرات بدن **آناتازارک** اطلاق می‌شود.

ادم دارای علل التهابی و غیرالتهابی می‌باشد.

علل ادم غیرالتهابی عبارتند از:

۱- افزایش هیدروستاتیک عروقی

۲- کاهش فشار اسمزی کلوبیدی عروق ناشی از کاهش پروتئین‌های پلاسما

مایع ادم در این موارد **ترانسودا** نام دارد، یعنی کم پروتئین است. بر عکس در ادم التهابی مایع ادم اگزوداتیو و غنی از پروتئین با وزن مخصوص بالا است.

**نکته مهم:** مقدار وزن مخصوص کمتر از ۱/۰۱۲ برای ترانسودا و بالاتر از ۱/۰۲ برای اگزودا تعریف شده‌اند.

### افزایش فشار هیدروستاتیک

افزایش فشار هیدروستاتیک عمدتاً ناشی از اختلال بازگشت وریدی است. اگر افزایش فشار ناشی از ترومبووز وریدی عمیقی باشد مثلاً در اندام تحتانی، ادم محدود به اندام ایجاد می‌کند. ولی در نارسایی احتقانی قلب افزایش فشار منتشر وریدی رخ می‌دهد که ادم سیستمیک ایجاد می‌کند.

کاهش بروند قلب باعث احتقان وریدی سیستمیک می‌شود. همچنین خونرسانی کلیه را کاهش داده و محور رنین - آنژیوتنسین - آلدوسترون را فعال می‌کند که باعث احتباس سدیم و آب می‌شود (هیپرآلدوسترونیسم ثانویه) و سپس این چرخه مغیوب ادامه می‌یابد و باعث احتباس مایع و بیدترشدن ادم ریه می‌شود. درمان ادم در این حالت محدودیت نمک، مصرف دیورتیک‌ها و آنتاکونیست‌های آلدوسترون می‌باشد.

**نکته:** افزایش فشار هیدروستاتیک با شیوع کمتر ناشی از اتساع آرتربولی مثلاً بر اثر گرما می‌باشد.

### کاهش فشار اسمزی پلاسما

کاهش غلظت آلبومین پلاسما باعث کاهش فشار اسمزی و

بیماری کبدی مثل سیروز و سوءتفذیه پروتئین است.

می‌شوند و در اثر فشار به جمجمه مسطح می‌گرددند.

### ویژگی‌های بالینی ادم

ادم زیرجلدی می‌تواند نشانه بیماری قلبی یا کلیوی باشد. ادم باعث اختلال در ترمیم زخم یا پاکسازی عفونت شود. علل ادم ریوی:

- ۱- نارسایی بطن چپ (شایع‌ترین)
- ۲- نارسایی کلیه
- ۳- سندروم زجر تنفسی حاد
- ۴- بیماری‌های التهابی و عفونی ریه

ادم ریوی باعث اختلال اکسیژن‌رسانی و عفونت ریه می‌شود.

ادم مغزی باعث هرنی مغزاً فورامن مگنوم می‌شود و باعث فشار به ساقه مغز و در نتیجه اختلال در مراکز اصلی مغز می‌گردد.

### خونریزی

به معنای خروج خون از رگ‌ها که اغلب به دلیل آسیب جدار رگ یا اختلال در لخته‌شدن خون است. علل خونریزی شامل احتقان مزمن بافتی، ضربه، آترواسکلروز، التهاب و اختلالات انعقادی می‌باشند.

اشکال بالینی خونریزی عبارتند از:

۱- **خونریزی درون بافت به صورت هماتوم**  
هماتوم اگر وسیع باشد مثلاً هماتوم خلف صفاقی ناشی از پارگی آنوریسم آنورت باعث مرگ می‌گردد.  
خونریزی در حفرات بدن هموتوراکس، هموپریکارد، هموپریتوئن یا همارتزو نام دارند.

۲- **پتشی** به معنای خونریزی کوچک (با قطر ۱-۲ میلی‌متر) به داخل پوست و غشاها مخاطی و سروزی است. علل پتشی عبارتند از: ترمومیوسیتوپنی، اختلال عملکرد پلاکتی و فقدان حمایت دیواره عروقی مثلاً در کمپود و بتامین C.

۳- **پورپورا**: خونریزی بزرگتر (۳ تا ۵ میلی‌متر) علل پورپورا همان علل پتشی هستند و همچنین ترومما، واسکولیت و افزایش شکنندگی عروقی نیز مطرح هستند.

۴- **اکیموز**: هماتوم زیرجلدی بزرگتر (۱ تا ۲ سانتی‌متر) است (کبودی). تغییر رنگ کبودی ناشی از تبدیل هموگلوبین به بیلی‌ریوین (آبی مایل به سبز) و در نهایت هموسیدروروز (رنگ قهقهه‌ای طلایی) است.

### انسداد لنفاوی

انسداد لنفاوی باز جذب مایع از فضاهای بینایینی را مختل می‌کند. معمولاً انسداد موضعی است و به دلیل التهاب یا تئوپلاسم رخ می‌دهد. مثلاً انگل فیلاریازیس می‌تواند باعث فیبروز گردهای لنفاوی و لنفاویک ناحیه اینگوینال شود که باعث ادم اندام تحتانی و دستگاه تناسلی خارجی می‌شود که الفاتیاریس نام دارد.

وضعیت دیگر در کارسینوم پستان است که انسداد لنفاویک‌ها باعث ادم پوست می‌شود و یک نمای مشخص فرورفتگی‌های ظریف ایجاد می‌کند که **پوداوارانژ** (پوست پرتقال) نام دارد.

**نکته مهم**: لف ادم ممکن است در زنان مبتلا به سلطان پستان که تحت عمل برداشتن غدد لنفاوی زیر بغل و یا پرتو درمانی قرار گرفته‌اند رخ دهد.

### احتباس سدیم و آب

در بیماری‌های کلیه مثل گلومرولونفریت پس از استرپتوکوکی (PSGN) و نارسایی حاد کلیه دیده می‌شود.

### ریفت‌شناسی ادم

ادم به صورت روش‌شدن و جداشدن ماتریکس خارج سلولی دیده می‌شود. شایع‌ترین محل‌های ادم بافت زیرجلدی، ریه‌ها و مغز است.

**ادم زیرجلدی**: در حالت ایستاده در اندام تحتانی و در حالت خوابیده در ناحیه ساکروم شایع‌تر است که به این حالت ادم واپسیه گفته می‌شود.

**نکته**: فشار دادن انگشت روی بافت زیرجلدی ادماتو اثر انگشت را بجا می‌گذارد که ادم گوده گذار نام دارد.  
ادم ناشی از اختلال کلیه و سندروم نفروتیک: معمولاً در بافت‌های شل (مثل پلک) دیده می‌شود.

**ادم ریوی**: ریه‌ها حاوی مایع کف‌آسود و گاهی خون می‌شوند که مخلوطی از هوا یا مایع و گلبول‌های قرمز است. وزن ریه‌ها تا ۳ برابر افزایش می‌یابد.

**ادم مغزی**: ممکن است کانوئی باشد که ناشی از آسیه یا تومور است و یا ممکن است منتشر باشد.

**نکته**: در ادم منتشر مغزی شیارهای مغز باریک و شکنجه‌ها متورم

## پلاکت‌ها

پلاکت باعث تشکیل توبی اولیه، فراهم کردن سطح اتصال و تقطیع عوامل انعقادی می‌شوند.

پلاکت‌ها قطعات بدون هسته دیسکی شکل هستند که از مگاکاربوبسیت‌های مغز استخوان حاصل می‌شوند. پلاکت‌ها دو نوع گرانول سیتوپلاسمی دارند.

(A) گرانول  $\alpha$  مولکول چسبندگی سلکتین P را بروز می‌دهند و حاوی فیبرینوژن، فاکتور V و WF $\gamma$  و فیرونکتین و فاکتور  $\gamma$  پلاکتی، PDGF و TGF- $\beta$  هستند.

(B) گرانول متراکم (یا دلتا) حاوی ADP و ATP و کلسلیم یونیزه و سروتونین و آپی‌نفرين هستند.

به دنبال آسیب عروق پلاکت‌ها در تماس با اجزاء بافت همیند مثل اندوتیلیوم زیر کلازن و WF $\gamma$  قرار می‌گیرند. سلسله وقایع انعقاد به صورت زیر می‌باشد:

۱ - چسبندگی پلاکتی. توسط WF $\gamma$  رخ می‌دهد. واسطه اتصال گیرنده سطح پلاکتی GPIb و کلازن زیر اندوتیلیوم است. اختلالات ارثی WF $\gamma$  در این مرحله اثر می‌گذارند.

۲ - پلاکت‌ها، به دنبال چسبندگی تغییر یافته و به صورت اشکال خاردار در می‌آیند. تمایل گیرنده پلاکتی GPII/III به فیبرینوژن افزایش می‌یابد و فسفولیپیدهای دارای بار منفی به سطح پلاکت منتقل می‌شوند که این فسفولیپیدها به عنوان هسته‌ای برای کمپلکس فاکتور انعقادی هستند.

۳ - ترشح محتویات گرانولی. عوامل انعقادی ترومین و ADP باعث فعالسازی پلاکت می‌شوند. ترومین پلاکت را از طریق گیرنده جفت شونده با G پروتئین فعال می‌کند که گیرنده فعال شده با بروتاز (PAR) نام دارد. نیز از گرانول‌های متراکم ترشح می‌شود. این عوامل باعث فراخوانی بیشتر پلاکت‌ها می‌شوند. همچنین پلاکت‌های فعال ترومبوکسان A2 تولید می‌کنند که الگا کننده تجمع پلاکتی است.

**نکته مهم:** آسپیرین با مهار سیکلواکسیژنаз که برای تولید TXA2 لازم است باعث اختلال انعقادی می‌شود.

۴ - تجمع پلاکتی: به دلیل اتصال فیبرینوژن به GPIIb/IIIa است. نقایص ارثی در این گیرنده باعث ترومیاستن گلائزمن می‌شود.

موج اولیه تجمع پلاکتی برگشت‌پذیر است ولی ترومین با فعالسازی و تجمع بیشتر پلاکت‌ها باعث انقباض پلاکتی ترگشتن‌پذیر می‌شود.

اهمیت بالینی خونریزی به حجم خون و سرعت آن بستگی دارد.

اگر تا ۲۰٪ حجم خون از دست برود آثار کمی دارد ولی بیش از ۲۰٪ باعث شوک می‌شود.

**نکته:** خونریزی خارجی مزمن یا راجعه (زمخ پیتیک یا قاعده‌گی) منجر به کم خونی فقر آهن می‌شود. بر عکس، خونریزی داخلی (مثل هماتوم) باعث فقر آهن نمی‌شوند زیرا آهن دوباره باز جذب می‌شود.

## هموستاز طبیعی

فراییند تنظیم شده بین پلاکت و عوامل انعقادی و اندوتیلیوم است. توالی وقایع هموستاز طبیعی عبارتند از:

۱ - **انقباض آرتربولی** که اولین واکنش است. علل آن مکانیسم‌های نوروزنیک و همچنین تولید اندوتیلین (ماده تنگ کننده عروقی) از اندوتیلیوم است.

۲ - **هموستاز اولیه:** به دنبال آسیب اندوتیلیوم، فاکتور فون‌ویلبراند (WF $\gamma$ ) و کلازن زیر اندوتیلیوم نمایان می‌شود و منجر به چسبندگی و فعال شدن پلاکت‌ها می‌شود.

**نکته:** پلاکت‌های فعال شده از حالت گرد به صورت مسطح با بر جستگی خار مانند تبدیل می‌شوند. فعال شدن پلاکت‌ها سبب آزادشدن گرانول‌های ترشحی می‌شود و بر اثر اتصال پلاکت‌ها به یکدیگر توبی اولیه تشکیل می‌شود.

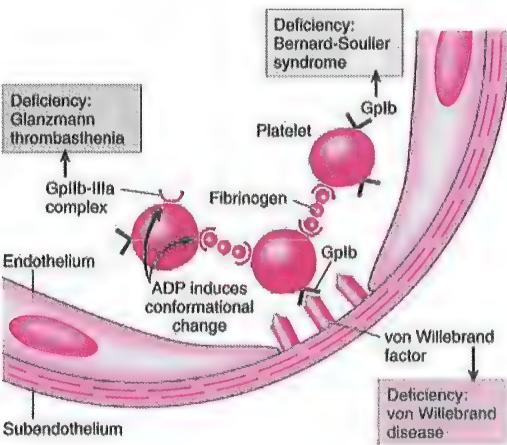
۳ - **هموستاز ثانویه (رسوب فیبرین)** به دنبال آسیب عروقی فاکتور بافتی نمایان می‌شود. این ماده یک گلیکوپروتئین پیش‌انعقادی متصل به غشاء است که در عضله صاف و فیربولاست‌های زیر اندوتیلیوم ساخته می‌شود. فاکتور بافتی به فاکتور VII متصل و آن را فعال می‌کند و آبشار وقایع بعدی باعث تشکیل ترومین می‌شود. ترومین فیبرینوژن محلول را به فیبرین نامحلول می‌کند (بنابراین هموستاز ثانویه انجام می‌شود).

۴ - **پایدارشدن لخته و باز جذب آن.** فیبرین و تجمعات پلاکتی دچار انقباض می‌شوند تا یک توبی جامد دائمی تشکیل شود. سپس مکانیسم‌های معکوس (مثل فعال کننده پلاکتینین (tPA) به کار می‌افتد تا لخته را محدود کنند.

**نکته مهم:** تنظیم کننده اصلی و مرکزی هموستاز سلول‌های اندوتیلیال هستند. تعادل بین فعالیت ضد انعقادی و پیش‌انعقادی در اندوتیلیوم تشکیل یا انحلال لخته را تعیین می‌کند.

علل فعال شدن اندوتیلیوم عبارتند از: (۱) ترومای (۲) پاتوزن‌ها (۳) نیروهای همودینامیک (۴) واسطه‌های پیش‌التهابی.

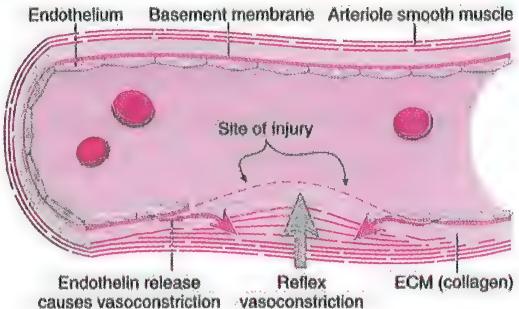
**شکل ۱-۴. هموستاز طبیعی.** A. پس از آسیب عروقی، عوامل نوروهومورال موضعی موجب القای انقباض عروقی موقتی می‌شوند. B. پلاکت‌ها از طریق گیرنده گلیکوپروتین Ib (GPIb) به فاکتور ون-ویلبراند (vWF) روی ماتریکس خارج سلولی (ECM) نمایان شده، می‌چسبند و فعال می‌شوند. آزادشدن سپس تغییر شکل می‌دهند و محتوای گرانول‌ها را آزاد می‌کنند. آزادشدن ADP و ترومبوکسان A2 (TXA2) باعث تجمع بیشتر پلاکتی (از طریق اتصال فیبرینوژن به گیرنده پلاکتی (GPIIb-IIIa) می‌شود و تپی هموستازی اولیه را تشکیل می‌دهد. C. فعال شدن موضعی آشیار انعقادی (شامل فاکتور بافتی و فسفولیپیدهای پلاکتی) باعث پلیمریزاسیون فیبرین می‌کند. D. مکانیسم‌های تنظیم در جهت مخالف، که با واسطه فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (یک محصول فیبرینولیتیک) و ترومبوکسان t-PA انجام می‌گیرند، فرآیند هموستازی را به موضع آسیب محدود می‌نمایند.



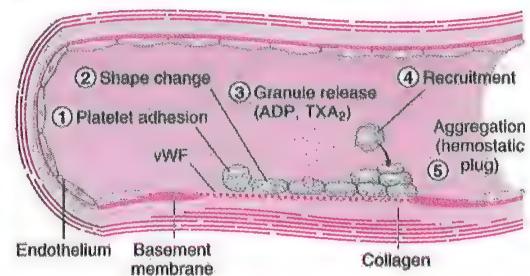
**شکل ۱-۴. چسبندگی و تجمع پلاکتی.** فاکتور ون-ویلبراند به صورت پل ارتباطی می‌گذارند زیر اندوتیوم و گیرنده پلاکتی گلیکوپروتین Ib (GPIb) عمل می‌کند. تجمع پلاکتی با اتصال فیبرینوژن به گیرنده‌های GPIIb-IIIa پلاکتی روی پلاکت‌های متفاوت انجام می‌گیرد. کمبودهای مادرزادی در گیرنده‌های مختلف یا مولکول‌های پل زننده باعث بیماری‌های می‌شوند که در کادرهای رنگی نشان داده شده‌اند. ADP، آدنوزین دی‌فسفات.

**آشیار انعقادی**  
آشیار انعقادی سلسله واکنش‌های آنزیمی تشدید شونده است که نهایتاً منجر به تشکیل لخته فیبرینی می‌گردد.

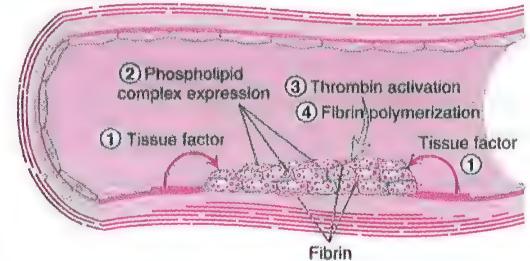
#### A. VASOCONSTRICITION



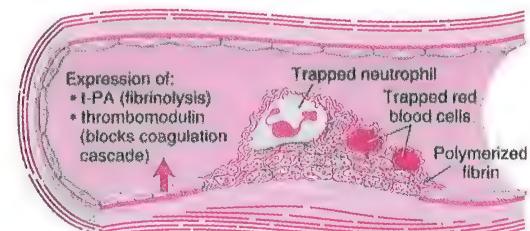
#### B. PLATELET ACTIVATION AND AGGREGATION



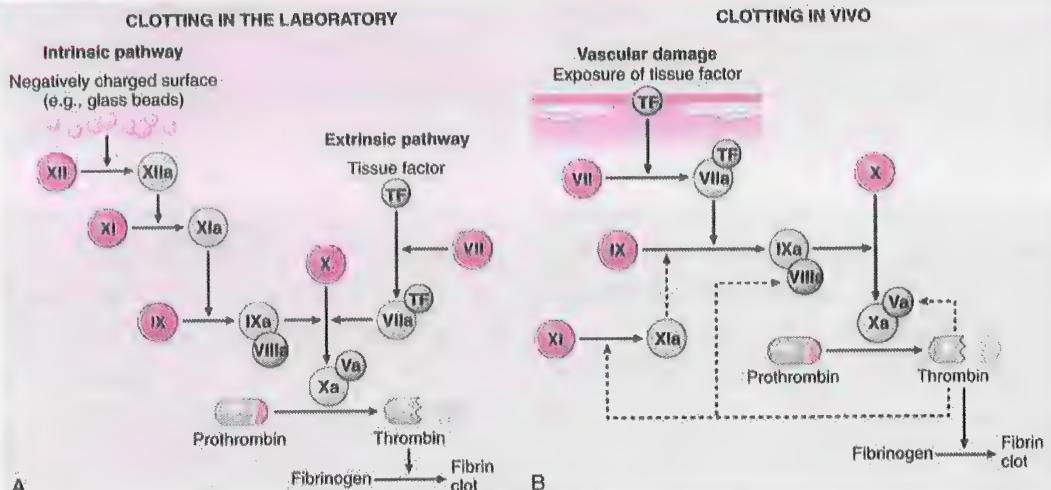
#### C. ACTIVATION OF CLOTTING FACTORS AND FORMATION OF FIBRIN



#### D. CLOT RESORPTION



ترومبوکسان فیبرینوژن را به فیبرین نامحلول تبدیل می‌کند و توبی هموستاتیک ثانویه نهایی را ایجاد می‌کند.  
**نکته مهم:** گلbulول‌های سفید از طریق P سلکتین به پلاکت‌های فعال می‌چسبند.



شکل ۴-۳. آبشار انعقادی در آزمایشگاه و در داخل بدن. **A.** در آزمایشگاه با افزودن فسفولیپیدها، کلسیم و نیز موادی با بار منفی مثل خرده‌های شیشه (در مسیر داخلی) یا فاکتور بافتی (در مسیر خارجی) فرایند لخته‌شدن آغاز می‌شود. **B.** در بدن انسان، فاکتور بافتی آغاز‌کننده اصلی انعقاد است که توسط یک حلقه فیدبک شامل ترموبین (خط نقطه‌چین) تقویت می‌شود. پلی‌پپتیدهای قمزرنگ فاکتورهای غیرفعال هستند. پلی‌پپتیدهای سبز تیره فاکتورهای فعال هستند و پلی‌پپتیدهای سبز روشن به کوفاکتورها مربوط می‌باشند.

(مثل خرده شیشه) که فاکتور ۱۲ را فعال می‌کند به فسفولیپیدها و کلسیم آغاز می‌شود و زمان تشکیل لخته ثبت می‌شود.

**نکته مهم:** فاکتور ۲ همان پروترموبین و فاکتور ۱۲ همان فاکتور هاگمن می‌باشد.

**نکته مهم:**

(A) کمبود فاکتورهای ۵، ۷، ۸، ۹ و ۱۰ با اختلالات خونریزی دهنده متوسط تا شدید همراهند.

(B) کمبود فاکتور ترموبین با حیات منافافت دارد.

(C) کمبود فاکتور ۱۱ با خونریزی خفیف همراه است.

(D) کمبود فاکتور ۱۲ باعث خونریزی نمی‌شود و حتی ممکن است با ترموبیوز همراه باشد چرا که این فاکتور در مسیر فیبرینولیز فعال است.

**نکته مهم:** در داخل بدن انسان فاکتور بافتی اصلی ترین آغاز کننده انعقاد است و کمپلکس فاکتور بافتی با فاکتور ۷ مهم‌ترین فعال کننده فاکتور ۹ است و کمپلکس فاکتور ۹ با فاکتور ۸ مهم‌ترین فاکتور فعال کننده فاکتور ۱۰ است.

**نکته مهم:** ترموبین می‌تواند فاکتورهای ۱۱، ۱۰، ۸ و ۷ را فعال کند و باعث تقویت آبشار انعقاد شود.

مهم‌ترین فاکتور انعقادی ترموبین است زیرا فعالیت‌های

هر مرحله از آبشار شامل ۳ عضو است:

۱ - آنزیم (فاکتور انعقادی فعال شده)

۲ - سویسترا (بروآنزیم غیرفعال یک فاکتور انعقادی)

۳ - کوفاکتور (ترسیج کننده واکنش)

اجزاء فوق روی سطح فسفولیپید بار منفی جمع می‌شوند که توسط پلاکت فراهم شده است. این کمپلکس به کلسیم نیز وابسته است.

**نکته مهم:** کلسیم به اسید گلوتامیک فاکتورهای ۲ و ۷ و ۹ و ۱۰ متصول می‌شود که این واکنش به ویتامین K نیاز دارد.

**نکته مهم:** داروی کومادین به عنوان ضد انعقاد آنتاگونوستی ویتامین K است.

آبشار انعقادی دارای دو مسیر داخلی و خارجی است.

۱ - آزمایش زمان پروترموبین (PT) پروتئین‌های مسیر خارجی (فاکتورهای ۵ و ۱۰ و ۷ و ۲ و فیبرینوژن) را ارزیابی می‌کند. در این آزمایش فاکتور بافتی و فسفولیپیدها و کلسیم به پلاسما افزوده می‌شوند.

۲ - زمان نسیبی ترموبولاستین (PTT) عملکرد مسیر داخلی (فاکتورهای ۱۱، ۱۲، ۹، ۸، ۵، ۱۰، ۲، ۵ و فیبرینوژن) را بررسی می‌کند. این آزمایش با افزودن ذرات دارای بار منفی

## اندوتیلیوم

سلول‌های اندوتیلیال دارای ویژگی‌های ضد انعقادی زیر هستند:

- ۱- آثار مهاری روی پلاکت‌ها - اندوتیلیوم مانند سدی از تماس پلاکت‌ها با vWF و کلابز زیر اندوتیلیوم ممانعت می‌کند. همچنین اندوتیلیوم عوامل ضد تجمع پلاکت زیر را تولید می‌کند: پروستاسایکلین (PGI<sub>2</sub>) و اکسید نیتریک (NO) و آدنوزین دی‌فسفاتاز. همچنین اندوتیلیال‌ها باعث تغییر شکل ترومیین شده و از فعالیت انعقادی آن جلوگیری می‌کنند.
- ۲- آثار ضد انعقادی یعنی از تماس فاکتورهای انعقادی با فاکتور بافتی جدار عروق جلوگیری می‌کند. همچنین اندوتیلیوم مواد ضد انعقادی زیر را می‌کند: ترومیومودولین، گیرنده پروتئین C، مولکول‌های شبه‌هپارینی و مهارکننده مسیر فاکتور بافتی. ترومیومودولین به ترومیین متصل می‌شود و آن را غیرفعال می‌کند. گیرنده پروتئین C به پروتئین C متصل می‌شود که این کمپلکس ترومیین را می‌شکند و غیرفعال می‌کند. همچنین پروتئین C را می‌شکند و فعال می‌شود. پروتئین C وابسته به ویتامین K است و به کوفاکتور پروتئین S نیاز دارد. کمپلکس پروتئین C/S یک مهارکننده قوی برای فاکتورهای انعقادی ۵ و ۸ است. همچنین مولکول‌های شبه‌هپارینی سطح اندوتیلیوم به آنتی‌ترومیین III متصل و آن را فعال می‌کنند که نهایتاً ترومیین و فاکتورهای ۹، ۱۰، ۱۱ و ۱۲ را غیرفعال می‌کند. **نکته مهم:** داروی هپارین باعث تحریک فعالیت آنتی‌ترومیین III می‌شود.

مهارکننده مسیر بافتی (TFPI) نیز به پروتئین S به عنوان کوفاکتور نیاز دارد و به کمپلکس فاکتور بافتی / فاکتور ۷ متصل شده آن را مهار می‌کند.

- ۳- آثار فیرینولیتیک: سلول‌های اندوتیلیال t-PA تولید می‌کند که یک عامل اساسی فیرینولیز است.

## ترومبوز

ترومبوز ۳ عامل اصلی دارد:

- ۱- **آسیب اندوتیلیال:** باعث فعال‌سازی پلاکت‌ها شده و زمینه‌ساز ترومبوز قلب و شریان‌ها می‌شود. لخته‌های قلبی و شریان غنی از پلاکت است.
- آسیب اندوتیلیال باعث نمایانشدن WF و فاکتور بافتی می‌شود و لخته را آغاز می‌کند. علی‌که باعث فعال‌سازی اندوتیلیوم به سمت لخته می‌شوند عبارتند از: آسیب فیزیکی، عفونت، جریان خون غیرطبیعی، واسطه‌های التهابی، هیپرکلسترولمی،

آنژیمی مختلف دارد که عبارتند از:

- ۱- تبدیل فیرینولیز به فیرین با اتصالات متقاطع
- ۲- فاکتور ۱۳ را فعال می‌کند که باعث پایداری توبی هموستاتیک می‌شود.
- ۳- فعال‌سازی پلاکت زیرا ترومیین گیرنده فعال شده توسط پروتئاز (PAR) را فعال می‌کند.
- ۴- فعال شدن گیرنده PAR که باعث آثار پیش‌التهابی و آنژیوژن می‌شود.

۵- آثار ضد انعقادی. ترومیین مانع از گسترش لخته به نواحی دیگر می‌شود.

۶- فعال کردن فاکتورهای ۱۱ و ۵ و ۸

**عوامل محدود کننده انعقاد** عبارتند از:

- ۱- رقیق‌شدن خون که به دنبال عبور خون از محل لخته انجام می‌شود.
- ۲- نیاز به فسفولیپیدهای با بار منفی برای انعقاد وجود دارد که توسط جریان خون حذف می‌شوند.
- ۳- فعال شدن آبشار فیرینولیتیک که در این مسیر فیرین توسط پلاسمین تجزیه می‌شود.

بر اثر کاتابولیسم آنژیمی پلاسمینوژن از مسیر وابسته به فاکتور ۱۲ یا فعال کننده‌های پلاسمینوژن، پلاسمین حاصل می‌شود. پلاسمین فیرین را تجزیه می‌کند.

**نکته مهم:** مهم‌ترین فعال کننده پلاسمینوژن t-PA است که توسط سلول‌های اندوتیلیال ساخته می‌شود. همین دلیل t-PA را به یک عامل درمانی برای فیرینولیز تبدیل کرده است.

**نکته مهم:** مهارکننده پلاسمین  $\alpha$  یک پروتئین پلاسمایی است که فعالیت پلاسمین را تنظیم می‌کند.

- ۴- مهارکننده‌های انعقاد مثل فاکتور آنتی‌ترومیین III که توسط مولکول‌های شبه‌هپارینی روی اندوتیلیوم تقویت می‌شود.
- ۵- بیان ترومیومودولین روی سلول‌های اندوتیلیوم طبیعی که به ترومیین متصل و آن را تبدیل به ضد انعقاد می‌کند.

**نکته بسیار مهم:** مهم‌ترین شروع کننده آیشار انعقادی در بدن فاکتور بافتی آزاد شده در محل آسیب است.

**نکته بسیار مهم:** تجزیه فیرین باعث تولید محصولات تجزیه فیرینوژن می‌شود که محصولات شکست فیرین (FDP) نام دارند و در رأس آنها D-dimer ها قرار دارند. این مواد نشان‌گرها می‌هم برای ارزیابی بالینی وضعیت ترومیوتیک هستند.

## فصل ۴

### اختلالات هموسیستینمیک، ترومبوآمبولی و شوک

ترومبوز وریدی است نه شریانی. افزایش انعقادپذیری ممکن است اولیه (ارثی) یا ثانویه (اکتسابی) باشد.

علل اولیه:

(A) چهش فاکتور V (فاکتور V لیدن) در ۲ تا ۱۵٪ سفیدپوستان وجود دارد که باعث ایجاد مقاومت در فاکتور V نسبت به پروتولیز توسعه پروتئین C می‌شود. در این بیماران DVT راجعه شایع است.

(B) جایگایی نوکلوتید G به A در ناحیه ژن پروترومبین (۱ تا ۲ درصد جمعیت) باعث افزایش رونویسی پروترومبین و افزایش خطر ترومبووز وریدی می‌شود.

(C) افزایش هموسیستین به دلیل پیوندهای تیواستری بین هموسیستین و فیرینوژن، باعث ترومبووز می‌شود. افزایش ارثی هموسیستین ناشی از کمیود ارثی سیستاتیون بتا سنتتاز است.

(D) وضعیت‌های کمتر شایع مثل کمیود آنتیترومبین III و پروتئین C و S.

**نکته مهم:** علل ارثی انعقادپذیری باید در بیماران زیر ۵۰ سال دچار ترومبووز مدنظر قرار گیرند.

علل ثانویه:

(A) نارسایی قلبی یا ترومبا

(B) مصرف داروهای ضد بارداری خوراکی یا افزایش استروژن در بارداری به دلیل افزایش تولید فاکتورهای انعقادی و کاهش آنتیترومبین C باعث انعقادپذیری می‌شوند.

(C) در سرطان منتشر، آزادشدن محصولات پیش‌انعقادی مثل موسین از آدنوکارسینوم باعث افزایش استعداد ترومبووز است.

(D) با افزایش سن به دلیل افزایش تجمع پلاکتی و کاهش افزایش انعقاد دیده می‌شود.

(E) سیگارکشیدن

(F) چاقی

از میان علل اکتسابی انعقادپذیری دو مورد نیاز به توجه ویژه‌ای دارند:

(A) ترومبوستیونی الفا شده با هپارین (HIT). این بیماری در ۵٪ بیماران تحت درمان با هپارین شکسته نشده رخ می‌دهد و باعث القای اتوآنتی‌بادی‌هایی می‌شود که به هپارین و فاکتور ۴ پلاکتی متصل می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها به سطوح پلاکت و اندوتیال متصصل شده و باعث فعالسازی تجمع پلاکتی می‌شوند.

**نکته مهم:** فرآورده‌های جدید هپارین شکسته شده با وزن

هموسیستینمیک، دود سیگار.

(A) تغییرات مهم پیش‌انعقادی اندوتیال: کاهش بیان ترومبومورولین باعث تحریک پلاکت و تقویت التهاب از طریق بیان PAR روی پلاکت‌ها می‌شود. همچنین بیان پروتئین C و مهارکننده‌های فاکتور بافتی کاهش می‌یابد.

(B) آثار ضد فیرینولیز: سلول‌های اندوتیال فعال شده، مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن (PAI) را ترشح می‌کنند که فیرینولیز را مهار می‌کنند و باعث تشکیل لخته می‌شوند.

#### ۲- جریان خون غیرطبیعی

جریان خون متلاطم و بی‌نظم باعث آسیب اندوتیال و کانون‌های موضعی استاز خون شده و در ایجاد ترومبووز شریانی و قلبی نقش دارد.

**نکته مهم:** جریان خون طبیعی تیغه‌ای (لامینار) است ولی جریان خون متلاطم غیرطبیعی است.

جریان خون متلاطم و استاز خون اثرات زیر را دارند:

(A) فعال شدن اندوتیال از طریق تغییر بیان ژن‌های اندوتیال

(B) استاز باعث افزایش تماس پلاکت‌ها با اندوتیلیوم می‌گردد.

(C) استاز شستشوی فاکتورهای انعقادی را کند می‌کند. جریان خون متلاطم و استاز در وضعیت‌های زیر باعث ترومبووز می‌شوند:

(A) پلاکت‌های آترواسکلروتیک زخمی که باعث جریان متلاطم می‌شوند.

(B) اتساع غیرطبیعی آورت و شریان‌ها که آنوریسم نام دارند.

(C) انفارکتوس حد می‌کارد که باعث ترومبووز دیواره‌ای می‌شود.

(D) بازآرایی بطن به دنبال انفارکتوس بطنی باعث ترومبووز دیواره‌ای می‌شود.

(E) تنگی میترال (مثل دریچه روماتیسمی قلب) باعث گشادی دهلیز چپ و استاز می‌شود.

(F) سندروم هیپرویسکوزیته (مثل پای سیتی و روا)

(G) وجود سلول‌های بد شکل در خون در آنمی داسی شکل

#### ۳- افزایش انعقادپذیری

به معنای تمایل بالا و غیرطبیعی خون برای لخته‌شدن است.

**نکته مهم:** بر عکس حالت قبل، افزایش انعقادپذیری عامل خطر

## جدول ۴-۲. حالات افزایش انقاده‌پذیری

## اولیه (زنتیکی)

## شایع (بیش از ۱٪ جمعیت)

جهش فاکتور V (جهش G1691A، فاکتور V لیدن)  
جهش پروتومبین (واریانت G20210A)  
افزایش سطح فاکتور VIII، IX، یا XI یا فیرینوژن

## نادر

کمبود آنتی‌ترومبین III  
کمبود پروتئین C  
کمبود پروتئین S

## بسیار نادر

نقایص فیرینوژن  
هوموپیستینوژی هموزیگوت (کمبود سیستاتینون  $\beta$  سنتتاز)

## ثانویه (اکتسابی)

## خطر زیاد برای ترومبوز

بی‌حرکتی یا استراحت در بستر به مدت طولانی  
انفارکتوس میوکارد  
فیریلایاسیون دهلیزی  
آسیب بافتی (جراحی، شکستگی، سوختگی)  
سرطان  
دریچه‌های مصنوعی قلب  
انقاد منشر داخل عروقی  
ترومبیستینوژن ناشی از هپارین  
سندرم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید

## خطر کم برای ترومبوز

کاردیومیوپاتی  
سندرم نفروتیک  
وضعیت‌های هیپراسترورنیک (بارداری و دوره پس از زایمان)  
صرف قرص‌های ضد بارداری خوراکی  
آنمی سلول داسی  
سیگارکشیدن

لخته‌های وریدی (فلبیوترومبوز) همیشه منجر به انسداد می‌شوند و قالب درازی در مجرای رگ می‌سازند که مستعد ایجاد آمبولی است. در این لخته‌ها گلbulوی های قرمز بیشتری وجود دارد و پلاکت در آنها کم است. به همین دلیل لخته‌های وریدی لخته قرمز یا لخته استاز نام دارند.

مولکولی پایین با شیوع کمتری این حالت را ایجاد می‌کنند.

(B) سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید (سندرم ضد انقاد لوبوسی)

دارای تظاهرات گوناگون مثل ترومبوز راجعه، سقط مکرر، وژتاسیون قلبی و ترومبوسیتوپنی است. تظاهرات بالینی آن عبارتنداز آمبولی ریوی، هیپرتابسیون ریه، سکته مغزی، انفارکتوس روده، هیپرتابسیون ناشی از عروق کلیوی. همچنین باعث میکروآتنزیپاتی کلیوی می‌شود که باعث نارسایی کلیه می‌گردد.

در این سندرم آنتی‌بادی‌های در گردش به فسفولیپیدها متصل می‌شوند.

هدف‌های احتمالی آنتی‌بادی‌ها عبارتند از: از  $\beta_2$  گلیکوپروتئین I (در سطح سلول‌های اندوتیال و تروفوبلاست‌ها) و پروتومبین.

نکته: این آنتی‌بادی‌ها باعث نتایج مثبت کاذب در آزمایش سیفیلیس می‌شوند.

سندرم آنتی‌فسفولیپید دو شکل اولیه و ثانویه دارد.  
(A) در بیماران مبتلا به خودایمنی مثل لوبوس نوع ثانویه دیده می‌شود.

(B) در نوع اولیه اختلالات خودایمنی وجود ندارد. گاهی به دنبال داروها یا عفونت ایجاد می‌شود و درمان آن داروی ضد انقاد و سرکوب ایمنی است.

نکته مهم: در ۵ تا ۱۵٪ افراد طبیعی نیز آنتی‌بادی‌های فسفولیپید دیده می‌شوند.

## ریفت‌شناسی ترومبوز

لخته‌های شریانی یا قلبی در محل آسیب اندوتیلیوم یا جریان متلاطم ایجاد می‌شوند و در جهت عکس جریان خون شریانی به سمت قلب گسترش می‌یابند. لخته‌های شریانی اغلب باعث انسداد می‌شوند. آنها غنی از پلاکت هستند و معمولاً روی یک پلاک آترواسکلروتیک زخمی سوار می‌شوند ولی واسکولیت و ترومما نیز به عنوان عامل مطرح هستند. لخته‌هایی که در حفرات قلبی یا آورت تشکیل می‌شوند لخته جداری نام دارند. انقباض غیرطبیعی میوکارد (مثل آریتمی‌ها یا کاردیومیوپاتی یا انفارکتوس) یا آسیب اندومیوکارد (میوکاردیت) منجر به تشکیل لخته می‌شوند.

لخته‌های وریدی در مناطق استاز خون تشکیل می‌شوند و به سمت قلب، در جهت جریان وریدی گسترش می‌یابند.

مجراسازی مجدد صورت می‌گیرد.  
**نکته مهم:** در صورت کاشته شدن باکتری‌ها روی لخته محیط کشت مناسبی فراهم شده و باعث تضعیف جداره رگ می‌شود که باعث آنوریسم **ماکروتیک** می‌گردد.

### ویرگی‌های بالینی ترومبوز

لخته‌های وریدی عمدتاً باعث احتقان و ادم مسیر دیستال به انسداد می‌شوند. عارضه مهم آنها آمبولی ریه‌ها است. نقش لخته‌های شریانی اساساً انسداد عروقی (مثل کرونر یا مغز) است ولی ممکن است باعث آمبولی هم شوند.

#### ۱- ترومبوز وریدی (فلبوترومبوز)

عدمتأ در وریدهای سطح یا عمق اندام تحتانی رخ می‌دهند. لخته‌های ورید سطحی معمولاً در ورید صافن هستند و بندرت آمبولی ایجاد می‌کنند ولی در دنک بوده و باعث احتقان و ادم می‌شوند و مستعد عفونت و زخم واریسی هستند.  
**نکته:** در DVT در ۵۰% بیماران بدون علامت هستند.

عوامل مستعدکننده DVT عبارتند از:

نارسایی احتقانی قلب، استراحت در بستر و بی‌حرکتی  
- بی‌حرکتی باعث کاهش فشار عضلات روى وریدها و ایجاد استاز می‌شود.

- ترومبا و جراحی و سوختگی باعث بی‌حرکتی بیمار و آزادسازی ماده انعقادی و کاهش تولید t-PA می‌باشد.

**نکته مهم:** در حاملگی فشار حاصل از بزرگ‌شدن رحم و جنین باعث استاز وریدهای اندام تحتانی می‌شوند. همچنین حاملگی با افزایش انعقادپذیری همراه است. همچنین احتمال ورود مایع آمنیوتیک به جریان خون در هنگام زایمان وجود دارد.

**نکته بسیار مهم:** در سرطان‌های متشر آزادشدن مواد پیشانعقادی از تومورها مسئول پیدایش ترومبوآمبولی است که ترومبوفیبیت مهاجر نام دارد. به این حالت **سندرم تروسو نیز** گفته می‌شود.

**نکته مهم:** خطر DVT در بالای ۵۰ سالگی افزایش می‌یابد.

#### ۲- ترومبوز شریان‌ها و قلب

علت اصلی ترومبوز شریانی آترواسکلروز است. انفارکتوس

شایع‌ترین محل لخته‌های وریدی وریدهای اندام تحتانی است (۰-۹۰٪) ولی ممکن است در اندام فوقانی و شبکه اطراف پروستات یا تخمدانی و اطراف رحمی و سینوس‌های سخت‌شامه و ورید پورت و کبدی نیز رخ دهند.

**نمای ظاهری لخته‌ها:** لخته‌ها می‌توانند لایه‌های واضحی داشته باشند که خطوط زان (Zahn) نام دارند که حاوی لایه‌های روشن پلاکت و فیبرین به طور متناوب با لایه‌های تیره‌تر گلوبول قرمز است.

**نکته مهم:** خطوط زان فقط در لخته‌هایی تشکیل می‌شوند که در هنگام جریان خون ایجاد می‌شوند. بنابراین می‌توانند لخته‌های پس از مرگ را از لخته قبل از مرگ افراط دهند.

**نکته مهم:** لخته‌های پس از مرگ ژلاتینی هستند به دلیل تنه‌شینی گلوبول‌های قرمز بخش زیرین آنها به رنگ قرمز تیره و بخش بالای آنها به رنگ زرد چربی جوچه است. این لخته‌ها به عروق زیرین نجس‌بیهاده‌اند و فاقد خطوط زان هستند.

لخته‌های روی دریچه‌های قلبی و زتاپیون نام دارند. علل و زتاپیون عبارتند از:

۱- عفونت باکتریایی قارچی منتقله از خون که اندوکاردیت عفونی نام دارد.

۲- و زتاپیون استریل در حالات افزایش انعقادپذیری و دریچه‌های غیرعفونی که به آن اندوکاردیت غیرباکتریایی ترومبوتیک گویند.

۳- اندوکاردیت و روکوز (زگیلی شکل) به نام لیمین ساکس استریل که ممکن است در بیماران دچار لوپوس رخ دهد.

#### سرنوشت لفته

۱- گسترش لخته که باعث انسداد عروقی یا آمبولی می‌شود.

۲- ایجاد آمبولی یعنی کنده شدن بخشی از لخته و جایگزینی در جای دیگر عروقی

۳- انحلال. البته لخته‌های قدیمی تر به دلیل پلیمراسیون وسیع فیبرین لخته که مقاوم انجام اینحلال مقاوم هستند. به همین دلیل تجویز داروهای فیبرینولیتیک (مثل t-PA) فقط در عرض چند ساعت اول مؤثر است.

۴- سازمان‌یابی و مجراسازی مجلد. رشد سلول‌های اندوتیال و عضله صاف و فیبروپلاست‌ها به داخل لخته سبب ارگانیزاسیون می‌شود. به تدریج مجاری مویرگی جدید تشکیل می‌شوند و مسیری را درون لخته ایجاد می‌کنند. گاهی مرکز لخته دچار هضم آنزیمی شود. به این ترتیب

آرتریول‌های کوچک شوند، ممکن است آمبولی‌های متعدد رخ دهند.

**نکته مهم:** ممکن است آمبولی از نقص دیواره بین‌بطني یا دهليزی عبور کند و به گردش سیستمیک راه یابد (آمبولی متناقض).

### ویزگی‌های بالینی آمبولی ریه (موم)

۱ - ۸۰ تا ۸۰٪ آنها کوچک و بدون علامت هستند که به مزور زمان با جدار رگ ادغام می‌شوند.

۲ - یک آمبولی بزرگ که یک شریان ریوی اصلی را مسدود می‌کند می‌تواند باعث مرگ شود.

۳ - انسداد شرایین با اندازه متوسط می‌تواند باعث خونریزی ریوی شود. چنین آمبولی‌هایی باعث انفارکتوس نمی‌شوند زیرا از طریق گردش خون دوگانه برونشی، خونرسانی منطقه انجام می‌شود.

۴ - آمبولی در شاخه‌های کوچک آرتریولی ریوی می‌تواند باعث انفارکتوس شود.

۵ - آمبولی‌های متعدد ممکن است باعث هیپرتانسیون ریوی و نارسایی بطن راست (کورپولمون) گردند.

### تروموبوآمبولی سیستمیک

اکثر آنها (۸۰٪) از لخته‌های جداری داخل قلب منشأ می‌گیرند که ۳ موارد با انفارکتوس بطن چپ و ۲۵٪ با اتساع دهليز چپ (بیماری دریچه میترال) همراه هستند و پقیه موارد از آنوریسم آورت، پلاک آتروسکلروتیک زخمی، قطعه شدن ورثتایون دریچه‌ای یا سیستم وریدی (آمبولی متناقض) منشأ می‌گیرند.

**نکته مهم:** ۱۰ تا ۱۵٪ آمبولی‌های سیستمیک منشأ ناشناخته می‌شوند.

مکان‌های اصلی جایگزینی آمبولی شریانی عبارتند از: اندام‌های تحتانی (۷۵٪) - سیستم اعصاب مرکزی (۱۰٪) و سپس روده‌ها و کلیه‌ها و طحال. عواقب آمبولی به قدر رگ مسدود، عروق جانبی محل و حساسیت بافت مبتلا به آنکسی بستگی دارد.

**نکته مهم:** آمبولی شریانی غالباً باعث انفارکتوس می‌شود.

### آمبولی چربی

به دنبال آسیب خرد کننده بافت نرم یا پارگی سینوزوئیدهای عروقی مغز استخوان (ناشی از شکستگی استخوان بلند)

میوکارد باعث اختلال در انقباضات میوکارد و آسیب اندوکارد شده و لخته‌های جداری در قلب ایجاد می‌کند. بیماری روماتیسمی قلب نیز با اتساع دهليز و فیبریلاسیون دهليزی باعث لخته در دهليز می‌شود. لخته‌های قلبی و شریان آورت مستعد آمبولی هستند.

**نکته مهم:** مهم‌ترین هدف آمبولی شریانی، مغز و کلیه‌ها و طحال هستند.

### انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC)

بروز گسترده ترومبوز در گردش عروق کوچک DIC نام دارد که کواکولوپاتی مصرفی نیز نام دارد. علل فراوانی مثل بیماری‌های مامایی تا بدخیمی دارد.

**نکته:** در این بیماری همزمان تشکیل گسترده لخته همراه با خونریزی دیده می‌شود.

### آمبولی

یک توده مجزای داخل عروقی جامد، مایع یا گاز می‌باشد که به وسیله خون به نقاط دورتر منتقل می‌شود و باعث اختلال بافتی یا انفارکتوس می‌شود.

شایع‌ترین علت آن لخته داخل عروقی است که ترومبوآمبولی نیز نام دارد.

اشکال کمتر شایع آمبولی عبارتند از: قطرات چربی، حباب هوا یا نیتروژن، ذرات آتروسکلروتیک (آمبولی کلسترول)، قطعات تومور، تکه‌های مغز استخوان و مایع آمنیوتیک.

آمبولی‌های عروق کوچک باعث انسداد نسبی یا کامل می‌شوند.

**نکته:** آمبولی‌های گردش خون سیستمیک باعث نکروز و انفارکتوس بافت می‌شوند، ولی آمبولی‌های گردش خون ریوی باعث هیپوکسی و افت فشارخون و نارسایی قلب راست می‌شوند.

### تروموبوآمبولی ریوی

شایع‌ترین شکل ترومبوآمبولی هستند و از DVT منشأ می‌گیرند. میزان بروز آن ۲ تا ۴ مورد در هر ۱۰۰۰ بیمار بستری است. در ۹۵٪ موارد از وریدهای عمقی بالای حفره پوپلیتال منشأ می‌گیرند. لخته‌های جدا شده در عروق ریوی گیر می‌افتدند و موجب انسداد شریان ریوی اصلی می‌شوند، یا در محل دو شاخه‌شدن شریان گیر می‌افتد (آمبولی زینی شکل) یا وارد

منتشر آلوئولی و لخته‌های فیبرینی در ریه دیده می‌شوند.

### آمبولی هوا

جباب‌های گاز در گرددش خون می‌توانند به هم پیوسته و باعث انسداد عروقی و آسیب ایسکمیک بافت‌های دیستال گردد.  
آمبولی‌های گازی کوچک وریدی معمولاً آثار مخرب ندارند و لی به دنبال جراحی مامایی یا لایپرسکوبی ممکن است هوازی زیادی وارد ریه شود که باعث هیپوکسی می‌گردد.

**نکته:** آمبولی هوا به دنبال عمل عروق کرونر یا جراحی اعصاب وارد چریان خون شریانی مغز می‌شود و باعث انسداد می‌گردد.  
نوع خاصی از آمبولی هوا بیماری افت فشار است که ناشی از تغییرات ناگهانی فشار جو می‌باشد. این بیماری در غواصان، کارگران زیر آب و افراد نشسته در هواپیما که صعود سریع دارند رخ می‌دهد. در این حالت مقدار زیادی گاز نیتروژن در خون و بافت حل می‌شود و سبب ایجاد حباب می‌گردد که باعث ایسکمی بافتی می‌شود.

**نکته:** تشکیل سریع حباب گاز در عضلات اسکلتی و انتهای درون مفصل باعث بیماری دردناک خمیدگی (bends) می‌باشد.  
جباب‌های گاز در ریه باعث ادم و خونریزی و آمفیزم و آنکلتکتازی کانونی می‌شوند که موجب دیسترس تنفسی و خفگی می‌گردد.

جباب‌ها در دستگاه اعصاب مرکزی باعث اختلالات روانی و حتی کوما می‌شوند.

**نکته مهم:** بیماری **کیسان** نوع مزمن بیماری افت فشار است که در آن آمبولی‌های گازی راجعه یا پایدار در استخوان باعث نکروز ایسکمیک می‌شوند. شایع ترین محل این بیماری، استخوان فمور، تیبا و هومروس است.

درمان بیماری افت فشار حاد قراردادن بیمار در محفظه با فشار بالاست تا حباب‌ها به حالت محلول درآیند و بازجذب شوند.

### انفارکتوس

انفارکتوس ناحیه‌ای از نکروز ایسکمیک است که به علت انسداد خونرسانی ناحیه مبتلا ایجاد می‌شود. عموماً محل انفارکتوس قلب و مغز است که ۴۰٪ موارد مرگ در آمریکا را شامل می‌شود. سایر محل‌های مهم ریه، و روده‌ها هستند و نکروز ایسکمیک (گانگر) انداز تختانی یک مشکل مهم در دیابت است. علت اکثریت موارد انفارکتوس ترموبیومز یا آمبولی شریانی است.  
سایر علل انفارکتوس عبارتند از: اسپاسم عروقی، گسترش

گلبلول‌های چربی به چریان خون آزاد می‌شوند.

**نکته مهم:** آمبولی‌های چربی و مغز استخوان یافته‌های تصادفی شایع پس از احیاء قلبی هستند و علائم بالینی کمی دارند.

**نکته مهم:** آمبولی چربی و مغز استخوان در حدود ۹۰٪ افراد دارای آسیب استخوان رخ می‌دهد ولی کمتر از ۱۰٪ علائم بالینی دارند.

علائم سندروم آمبولی چربی عبارتند از: نارسایی ریوی، علایم عصبی، کم خونی، ترموبیوتیونی و بثورات منتشر به شکل پتشی. در حدود ۱۰٪ موارد آمبولی چربی کشند است.  
علائم بالینی ۱ تا ۳ روز پس از آسیب ظاهر می‌شوند و به صورت تاکی‌پنه، دیس‌پنه، تاکی‌کاردی و تحریک‌پذیری و بی‌قراری هستند و نهایتاً هذیان و کوما و مرگ رخ می‌دهد.

**نکته مهم:** علت ترموبیوتیونی، اتصال پلاکتها به گلبلول‌های چربی و گیرافتادن آنها در طحال است.

**نکته:** بثورات پتشی در ۲۰ تا ۵۰٪ موارد رخ داده و می‌تواند نشانه تشخیصی مهمی باشد.

آمبولی چربی هم با انسداد مکانیکی و هم با آغاز تجمع پلاکتی موجب انسداد عروق ریه و مغز می‌شوند.

**نکته مهم:** دیدن چربی در زیر میکروسکوپ نیاز به روش‌های اختصاصی (برش بافت بین زده و رنگ‌آمیزی چربی) دارد.

### آمبولی مایع آمنیوتیک

عارضه ناشایع ولی بدخیم زایمان است که ۱ مورد در ۴۰,۰۰۰ زایمان رخ می‌دهد. میزان مرگ آن ۸۰٪ است. شایع ترین علت مرگ مادر در کشورهای توسعه یافته و پنجمین علت مرگ مادر در آمریکا است و عامل ۱۰٪ مرگ مادران در آمریکاست. نجات یافگان دچار اختلالات عصبی دائمی می‌شوند. شروع هایوپاتنسیو و سپس تشنج و کوما است. در مرحله بعد ادم ریه همراه با DIC (در حدود ۵٪) رخ می‌دهد.

علت این بیماری ورود مایع آمنیوتیک به گرددش خون مادری از طریق شکاف‌های موجود در غشاء جفتی و پارگی ورید رحمی است که باعث فعال شدن سیستم انعقادی و سیستم ایمنی بدن مادر می‌شوند.

**یافته‌های میکروسکوپی:** سلول‌های سنگفرشی تفلس یافته پوست جنین، لانوگو، چربی ورنیکس کازئوزا و موسین مجاری تنفسی یا دستگاه گوارش جنین در شبکه عروق ریوی کوچک مادر یافته می‌شود و همچنین ادم شدید ریه و آسیب

## عوامل مؤثر روی تشکیل انفارکت

- ۱ - آناتومی منبع عروقی: وجود منبع خون جانبی فرعی مهمنترین عامل تعیین میزان آسیب است. مثلاً شرایین ریوی و بررونی شان از انفارکتوس در ریه می‌شوند. کبد هم شریان رسانی دوگانه دارد. همچنین دست و ساعد از منبع شریان رادیال و اولنار تقاضه می‌شوند. در مقابل طحال و کلیه جریان خون منفرد داشته و دچار انفارکتوس می‌شوند.
- ۲ - سرعت انسداد هر چه انسداد سریع‌تر باشد احتمال انفارکتوس بیشتر است زیرا مسیرهای فرعی جریان خون ایجاد نمی‌شوند. مثلاً اگر شریان کرونر اصلی به صورت تدریجی مسدود شود ممکن است جریان خون جانبی گسترش یافته و مانع بروز انفارکتوس شود.

- ۳ - آسیب‌پذیری بافت در برابر هیپوکسی. اگر نورون‌ها  $3\text{--}4$  دقیقه از تقاضه محروم شوند دچار آسیب غیرقابل برگشت می‌شوند، ولی سلول‌های میوکارد تا  $30\text{--}40$  دقیقه زنده می‌مانند. فیبروبلاست‌ها تا ساعت‌ها پس از ایسکمی زنده می‌مانند.

## شوك

شوك وضعیتی است که کاهش بروون ده قلبی با افت حجم خون مؤثر در گردش خونرسانی به بافت‌ها را مختل و باعث هیپوکسی می‌شود.

آسیب سلولی در مراحل اولیه برگشت‌پذیر است ولی در صورت تداوم باعث مرگ می‌شود.

## انواع شوك

- ۱ - **شوك کاردیوژنیک** ناشی از نارسایی پمپ میوکارد می‌باشد. علل آن می‌تواند انفارکتوس، آریتمی بطنی، تامپوناد قلیی یا انسداد جریان خون (آمبولی ریوی) باشد.
- ۲ - شوك هیپولیمیک در اثر افت حجم خون یا پلاسمای خونریزی یا سوختگی شدید)
- ۳ - شوك سپتیک توسط میکروب‌ها آغاز می‌شود و با سندروم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) همراه است علل دیگر آن تروماء، سوختگی و پانکراتیت هستند.

مکانیسم آن ترشح واسطه‌های التهابی ذاتی و اکتسابی است که باعث انسایع عروقی و نشت عروقی و تجمع خون در وریدها می‌شود که نهایتاً باعث کاهش خونرسانی بافتی، هیپوکسی سلولی و اختلالات متابولیک می‌گردد. نتیجه نهایی

آترووم، فشار خارجی به رگ توسط تومور، آنوریسم شکافنده آورت یا ایجاد ادم در یک مکان محدود (سندروم کمپارتمان قدامی - تیبیا).

**علل غیرشایع انفارکتوس:** پیچ خوردن عروق (مثلاً در پیچ خوردن بیضه یا ولولوس روده)، پارگی عروق به دنبال تروما و گیر افتادن در کیسه فتق هستند.

**نکته مهم:** انفارکت ناشی از ترومبوز وریدی تنها در اعضایی رخ می‌دهد که خروجی وریدی منفرد دارند مثل بیضه یا تخمدان.

## ریفت‌شناسی انفارکتوس

براساس رنگ و وجود یا فقدان عفونت انفارکتوس‌ها طبقه‌بندی می‌شوند.

(A) انفارکت قرمز (هموراژیک) در موارد زیر رخ می‌دهد.

- ۱) انسداد وریدی مثل پیچ خوردن تخمدان (۲) بافت شل مثل ریه (۳) بافت‌های دارای گردش خون دوگانه مثل ریه و روده کوچک، (۴) بافت‌هایی که قبلاً دچار احتقان بوده‌اند (۵) برقارای مجدد جریان خون پس از انفارکتوس (مثلاً پس از آنژیوپلاستی).

**نکته:** در انفارکت هموراژیک گلیوبول‌های قرمز از رگ خارج شده و به هموسیدرین تبدیل و باعث رنگ قهوه‌ای بافت می‌شود.

(B) انفارکتوس سفید: به دنبال انسداد شریانی در بافت‌های توریک گردش خون انتهایی دارند رخ می‌دهند مثل قلب و طحال و کلیه. این انفارکتوس‌ها گوهای شکل هستند که رگ مربوطه رأس گوه و محیط عضو قاعده آن را می‌سازد. حاشیه انفارکتوس معمولاً مشخص و دارای حاشیه باریکی از پرخونی و التهاب است. یافته بافت‌شناسی اصلی انفارکتوس، نکروز ایسکمیک انعقادی است.

در طی چند ساعت اول یک پاسخ التهابی در حاشیه انفارکت ایجاد می‌شود و طی  $1\text{--}2$  روز کاملاً مشخص می‌گردد. پس از التهاب ترمیم آغاز می‌شود و نهایتاً اسکار جایگزین آن می‌شود.

**نکته مهم:** مغز از این قاعده مستثنی است و آسیب ایسکمیک در آن باعث نکروز می‌عواید.

(C) **انفارکتوس عفونی:** اگر قطعه‌ای وژتاسیون عفونی از دریچه قلبی ایجاد آمبولی کند یا میکروب‌ها در بافت دچار نکروز کاشته شوند انفارکتوس عفونی رخ می‌دهد که سپس به آبse تبدیل می‌شود. بهبودی این انفارکتوس با سازمان یابی مجدد و فیرروز همراه است.

نوع شوک	مثال‌های بالینی	مکانیسم‌های پاتوژنیک اصلی
کاردیوژنیک	انفارکتوس میوکارد پارگی بطن آریتمی‌ها تامپوناد قلبی آمبولی ریوی	نارسایی پمپ میوکارد ناشی از آسیب درون‌زاد میوکارد، فشار خارجی یا انسداد خروجی جریان
هیپوولمیک	خونریزی از دسترفتن مایع (مثلًا استفراغ، اسهال، سوختگی‌ها یا تروما)	حجم ناکافی خون یا پلاسمای انسان
سپتیک	عفونت‌های میکروبی شدید سپسیس گرم منفی سپتی‌سمی گرم مثبت سپسیس قارچی سوپر آنتی‌زن‌ها (مثل سندرم شوک توکسیک)	اتساع عروق محیطی و جمع‌شدن خون (pooling)، فعال شدن / آسیب اندوتلیوم، آسیب القا شده توسط گلوبول‌های سفید، انعقاد منشر داخل عروقی، فعال شدن آبشار سیتوکاینی التهاب دخیلند.

گیرندهای شبه Toll (TLR) هستند که اجزاء میکروبی به نام PAMPs را شناسایی می‌کنند. علاوه بر آنها گیرندهای متصل به پروتئین G و گیرنده لکتین نوع C به نام دکتین نیز در آغاز التهاب دخیلند.

سلول‌های ایمنی ذاتی، سیتوکاین‌های TNF و IL-1 و IL-6 و IFN-γ و IL-12 و IL-18 و همچنین HMG-B1 تولید می‌کنند. پروتئین واکنش C و پروکلستیوتین نیز افزایش دارند. **نکته مهم**: پروکلستیوتین یک نشانگر مهم بالینی التهاب است. همچنین گونه‌های واکنش دهنده اکسیژن و پروستاگلندین‌ها و فاکتور فعال کننده پلاکت آزاد می‌شوند که باعث افزایش مولکول‌های چسبندگی در سلول‌های اندوتلیال و تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها می‌شوند. آبشار کمپلمان نیز فعال می‌شود و باعث تولید آنافیلاتوکسین‌ها (C3a و C5a) و قطعات کموتاکتیک (C5a) و اپسونین (C3b) می‌شود.

**نکته**: اجزاء میکروبی می‌توانند مستقیماً از طریق فاکتور ۱۲ انعقاد را فعال کنند.

۲-  **وضعیت التهاب وسیع** باعث فعال شدن شدید سیستم ایمنی و همچنین سرکوب ایمنی می‌شود. مکانیسم‌های سرکوب ایمنی عبارتند از:

(A) سایتوکاین‌های نوع  $T_{H1}$  به  $T_{H2}$  تبدیل می‌شوند.  
(B) تولید واسطه‌های ضد التهاب مثل گیرنده TNF و

نارسایی عضو و مرگ است.

۴- **شوک نوروزنیک**: شوک ناشی از دست رفتن توده عروقی به دنبال بیهوشی یا ثانویه به آسیب طناب نخاعی

۵- **شوک آنافیلاکتیک** ناشی از اتساع عروق سیستمیک توسط واکنش ازدیاد حساسیت با واسطه IgE می‌باشد.

### پاتوژن شوک سپتیک

شوک سپتیک مسئول ۲٪ موارد بستری در ایالات متحده بوده و نیمی از بیماران در ICU بستری می‌شوند. میزان بروز آن به دلیل افزایش بیماران دچار نقص ایمنی (ناشی از شیمی درمانی، سرکوب ایمنی، سن بالا و عفونت ایدز) و افزایش ارگانیسم‌های دارای مقاومت چند دارویی در حال افزایش است. میزان مرگ بیمار شوک سپتیک ۲۰ تا ۳۰٪ است.

**نکته مهم**: شایع‌ترین علت آن باکتری‌های گرم مثبت و بعد باکتری‌های گرم منفی و قارچ‌ها هستند. اجزاء میکروبی می‌توانند باعث فعال کردن ماکروفازها و نوتروفیل‌ها و سلول‌های اندوتلیال شوند که پاسخ‌های التهابی شدیدی را ایجاد می‌کنند و باعث شوک شوند.

عوامل اصلی در پاتوفیزیولوژی شوک سپتیک عبارتند از:

۱- **پاسخ‌های التهابی و ضد التهابی**. آغاز کننده‌های احتمالی مسیر التهابی پیام‌رانی ایمنی ذاتی در

میزان و سایر بیماری‌های همراه بستگی دارد. درمان شوک سپتیک شامل درمان عفونت، مایعات وریدی، داروهای افزایش دهنده فشارخون و اکسیژن است.

**نکته مهم:** سوپرآنتی‌زن‌های باکتری‌ها باعث سندروم شوک توکسیک می‌شوند که مشابه شوک سپتیک هستند. این سوپرآنتی‌زن‌ها فعال کننده پلی‌کلولنال لنفوسیت‌های T هستند و باعث ترشح انواع سایتوکاین‌ها می‌شوند.

### مراحل شوک

شوک سه مرحله بالینی کلی دارد:

۱- مرحله غیرپیشونده اولیه که در آن مکانیسم‌های جبرانی فعال می‌شوند.

در مرحله اولیه مکانیسم‌های جبرانی شامل رفلکس‌های گیرنده فشار، رهاشدن کاته‌کولامین‌ها و هورمون ADH و

فعال شدن محور رینی و سیستم سمپاتیک هستند.

اثر این مراحل تاکی‌کاردی، انقباض عروق و حفظ مایع است. انقباض عروق باعث سردشدن و رنگ‌پریدگی پوست می‌شود.

**نکته مهم:** عروق کرونر و مغز حساسیت کمتری دارند و نسبتاً طبیعی می‌مانند. بنابراین خون از محیط به سمت مغز و قلب منحرف می‌شود.

۲- مرحله پیشرونده که مشخصه اصلی آن هیپوکسی بافتی است و اختلال گردش خون و اسیدوز رخ می‌دهد. تنفس سلولی اکسیداتیو به گلیکولیز بی‌هوایی تبدیل می‌شود که اسید لاکتیک تولید می‌کند. اسیدوز لاکتیک pH بافت را کاهش می‌دهد و پاسخ عروقی را کند می‌کند. آرتریول‌ها متسع می‌شوند و خون در عروق کوچک تجمع می‌یابد. در نتیجه بروون ده قلبی بدتر شده و سلول‌های اندوتیالیال دچار آسیب می‌شوند.

۳- مرحله آخر غیرقابل برگشت است که آسیب گستردگی سلولی قابلیت برگشت ندارد. عملکرد انقباضی میوکارد شدیداً مختل شده و ایسکمی روده رخ می‌دهد. آسیب ایسکمیک کلیه نیز باعث نارسایی کلیوی می‌شود. نهایتاً مرگ رخ می‌دهد.

### ریفت‌شناسی شوک

آثار سلولی شوک ناشی از کاهش خونرسانی و ترومبووز عروق کوچک هستند. اعضاء اصلی درگیر مغز، قلب، کلیه‌ها، آدرنال و دستگاه گوارش هستند. لخته‌های فیبرینی در همه بافت‌ها دیده می‌شوند، ولی بیش از همه در گلومرول‌های کلیوی هستند.

آناتاگونیست گیرنده IL-1 و IL-10

(C) آپوپتوز لنفوسیتی

(D) سرکوب اینمنی سلول‌های آپوپتوتیک

(E) القای آرژی سلولی

۳- **فعال شدن و آسیب اندوتیالیال.** آسیب اندوتیال سبب

نشست عروقی و ادم می‌شود.

همچنین اندوتیلیوم NO و سایر واسطه‌های التهابی

وازوکتیو مثل C3a و PAF و C5a را افزایش می‌دهد که باعث

شل شدن عضله صاف جدار عروق و کاهش فشار خون شود.

۴- **القاء و ضعیت پیش انقادی**

سایتوکاین‌های التهابی باعث افزایش تولید فاکتور بافتی توسط

مونوکوپتی‌ها و اندوتیال می‌شوند و تولید مواد ضد انقاد مثل

مهارکننده مسیر فاکتور بافتی، ترومبوومودولین و پروتئین C را

کاهش می‌دهند. همچنین با افزایش بیان مهارکننده فعال کننده

پلاسمینوژن فیبرینولیز را مهار می‌کنند.

ادم و نشت عروقی باعث استاز شده و تجمع عوامل انقادی

را افزایش می‌دهد.

عوامل فوق سبب فعال شدن ترومین و رسوب لخته

فیبرینی در عروق سراسر بدن می‌شوند.

۵- **اختلالات متابولیک.** سیتوکاین‌های IL-1 و TNF

هورمون‌های گلوبالکون و هورمون رشد و گلوبکورتیکوئیدها

فرآیند گلوبکونوژن را تحریک می‌کنند. همچنین آزادشدن

انسولین مهار شده و مقاومت به انسولین در کبد و بافت‌ها القا

می‌شود. علت این موضوع اختلال در بیان مولکول سطحی

GLUT-4 است. همچنین هیپرگلیسمی ایجاد می‌شود که

عملکرد نوتروفیل‌ها را مهار می‌کند و سبب افزایش مولکول‌های

چسبنده اندوتیال می‌شود. همچنین سپسیس طول کشیده

باعث اختلال تولید گلوبکورتیکوئید می‌شود که علت آن

نارسایی آدرنال است. هیپوکسی سلول هم باعث افزایش اسید

لاکتیک می‌شود.

**نکته:** نکروز آدرنال در جریان شوک سپتیک و DIC سندروم

و اترهاروس فردیکسون نام دارد.

۶- **اختلال عملکرد اعضا** - افت فشارخون و ادم بینایی و

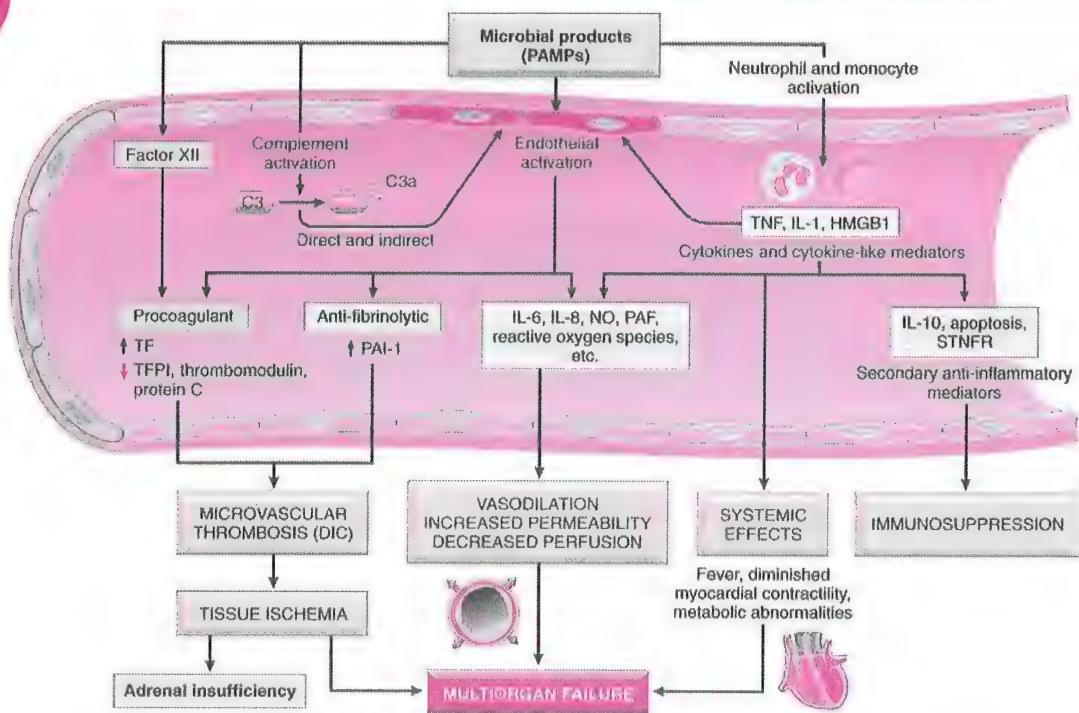
ترومبووز عروق کوچک باعث اختلال اکسیژن رسانی می‌شوند.

آسیب میتوکندری نیز رخ می‌دهد. همچنین قابلیت انقباض

میوکارد کاهش یافته و بروون ده قلبی کم می‌شود. افزایش

نفوذپذیری عروقی باعث سندروم دیسترس تنفسی حاد می‌شود.

**نکته:** شدت شوک سپتیک به عامل عفونت، وضعیت اینمنی



شکل ۴-۴. مسیرهای پاتولوژیک اصلی در شوک سپتیک. محصولات میکروبی، سلول‌های اندوتیال و عناصر سلولار و هومورال سیستم ایمنی ذاتی را فعال می‌کنند و آبشاری از وقایع را به راه می‌اندازند که منجر به نارسایی چندضوی مرحله انتهایی<sup>۱</sup> می‌شود. DIC: انعقاد متنشد داخل عروقی، PAF: فاکتور فعال کننده پلاکت، PAI-1: اکسید نیتریک، NO: high-mobility group box-1 protein (HMGB1)، STNFR: گیرنده محلول فاکتور نکروز تومور، TF: فاکتور بافتی، TFPI: مهارکننده مسیر فاکتور بافتی.

ولی بر عکس در شوک سپتیک به دلیل اتساع عروق محيطی پوست گرم و برافروخته است. تغییرات قلبی و مغزی و ریوی وضعیت بیمار را بدتر می‌کند. اختلال عملکرد کلیه باعث الیگوری و اسیدوز و اختلالات الکترولیتی می‌شود.

۹۰٪ افراد جوان سالم با شوک هیپوولمیک زنده می‌مانند. ولی شوک کاردیوژنیک یا کاردیولمیک با پیش‌آگهی بدی همراهند.

تخیله چربی در قشر آدرنال دیده می‌شود. در ریه‌ها آسیب منتشر آلوئولی دیده می‌شود که ریه شوکی نام دارد.

**نکته مهم:** در صورت زنده ماندن بیمار بافت‌های مبتلا می‌توانند بهبود یابند بجز نورون‌ها و میوسیت‌های قلبی.

### تظاهرات بالینی شوک

شوک هیپوولمیک و کاردیوژنیک با افت فشارخون و نبض ضعیف و تندر و تاکی‌پنه و پوست سرد و سیانوژنیک بروز می‌کند.

## بیماری‌های سیستم ایمنی

### گیرنده‌های ایمنی ذاتی

گیرنده‌های شناسایی الگو در سلول‌های زیادی حضور دارند که پاتوژن‌ها را شناسایی می‌کنند و سه نوع هستند:

- (A) گیرنده‌های غشای سلولی پاتوژن‌های خارج سلولی را تشخیص می‌دهند.
- (B) گیرنده‌های اندوزومی میکروب‌های بلع شده را شناسایی می‌کنند.
- (C) گیرنده‌های سیتوزولی میکروب‌های موجود در سیتوپلاسم را شناسایی می‌کنند.

### ۱- گیرنده‌های شبه Toll (TLR)

شناخته شده‌ترین انواع گیرنده‌های شناسایی الگو هستند. TLR‌های غشای پلاسمایی محصولات باکتریایی مثل لیپوپلی‌ساکاریدها را شناسایی می‌کنند. گیرنده‌های TLR اندوزومی DNA و RNA ویروسی و باکتریایی را شناسایی می‌کند. این گیرنده‌ها فاکتورهای رونویسی را فعال کرده که چندین پروتئین غشایی و ترشحی را القا می‌کنند مانند واسطه‌های التهابی، ایترنفرون‌ها و پروتئین‌های فعال کننده لنفوسيت‌ها.

### ۲- گیرنده‌های NOD-like و اینفلاماژو

گیرنده‌های شبه NOD (NLR) گیرنده‌های سیتوزولی هستند که خانواده NOD-1 و NOD-2 نام دارند. این گیرنده‌ها مواد نکروتیک (اسید اوریک و ATP آزاد شده)، اختلالات یونی و محصولات میکروبی را شناسایی می‌کنند. NLR‌ها از طریق کمپلکس پروتئینی سیتوزولی به نام

### پاسخ ایمنی

دو گونه پاسخ ایمنی وجود دارد: (۱) ایمنی ذاتی یا طبیعی با اولیه به وسیله سلول‌ها و پروتئین‌هایی که همیشه در بدن وجود دارند در برابر میکروب‌ها عمل می‌کند. ایمنی ذاتی اولین خط دفاعی است و واکنش اصلی آن ایجاد التهاب است.

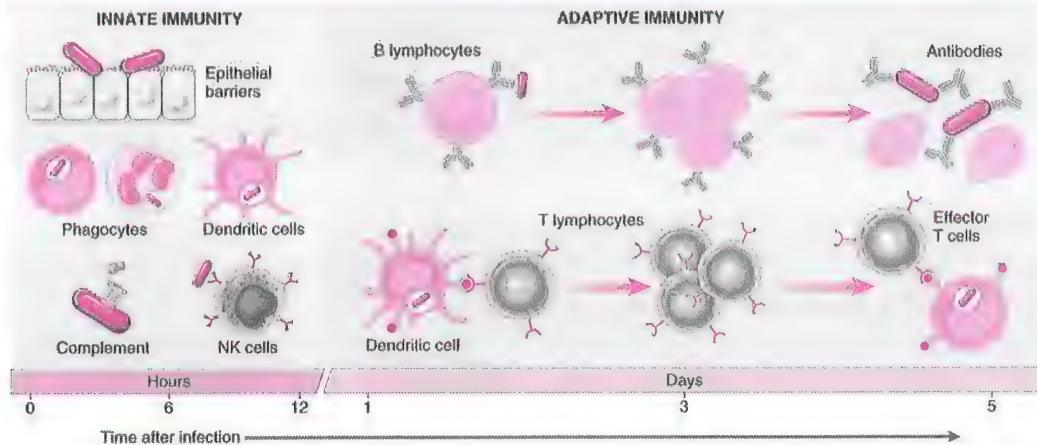
(۲) ایمنی طابقی یا اکتسابی یا اختصاصی که به صورت طبیعی خاموش است و به عوامل عفونی از طریق مکانیسم‌های قوی برای خنثی کردن و حذف عوامل پاتوژن پاسخ می‌دهد.

### ایمنی ذاتی یا اولیه

اجزای اصلی آن عبارتند از:

- ۱- سلول‌های اپی‌تیالیک که سد ورود میکروب‌ها هستند
- ۲- سلول‌های فاگوسیتیک شامل نوتروفیل‌ها و ماکروفازها
- ۳- سلول‌های دندریتیک (DC)
- ۴- سلول کشندۀ طبیعی (NK)
- ۵- سلول‌های دیگر لنفاوی و پروتئین‌های کمپلمان عوامل فوق گیرنده‌هایی بیان می‌کنند که حضور عوامل عفونی را حس می‌کنند.

ساختارهای میکروبی که توسط این گیرنده‌ها شناخته می‌شوند الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAP) نام دارند. مواد آزاد شده از سلول‌های آسیب دیده و نکروتیک الگوهای مولکولی مرتبط با تخریب (DAMP) نام دارند. گیرنده‌های سلولی که این مولکول‌ها را شناسایی می‌کنند، گیرنده شناسایی الگو (PRR) نام دارند.



شکل ۱-۵. اجزای اصلی و کیتیک‌های پاسخهای سیستم‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی.

اینفلامازوم پیام ارسال می‌کنند و کاسپاز ۱ را فعال می‌کنند که اینترلوکین ۱ را آزاد می‌کند و IL-1 باعث تپ می‌شود. جهش در NLRها باعث سندروم‌های تپ دوره‌ای می‌شود که سندروم خود التهابی نام دارد و به درمان با آنتاگونیست IL-1 پاسخ می‌دهند.

گروهی از NLRها کریستال‌های اورات در بیماری نقرس را شناسایی می‌کنند که باعث التهاب بیماری نقرس می‌شوند. همچنین لبیدها و کلسترول اضافی را شناسایی می‌کنند. التهاب حاصل باعث دیابت نوع ۲ و چاقی و آتروواسکلروزیس می‌شوند.

### ۱۳- گیرنده‌های دیگر میکروب‌ها

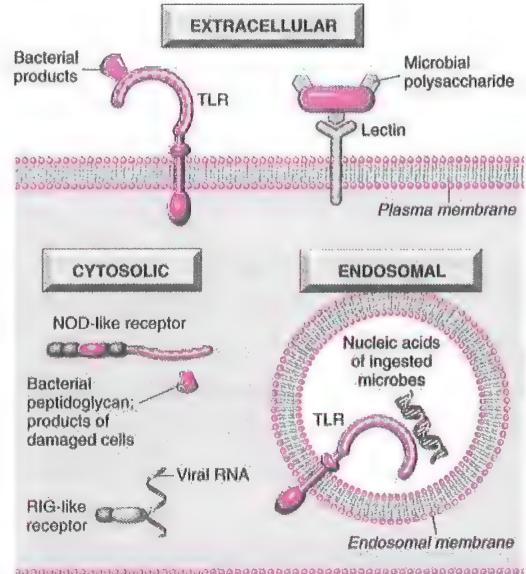
(A) گیرنده لکتین نوع C (CLR) روی غشای پلاسمایی ماکروفازها و سلول‌های دندربیک بیان می‌شود. آنها غشاء سلول قارچ را شناسایی و باعث التهاب می‌شوند.

(B) انواع رسپتورهای سیتوزولی اسیدهای نوکلئیک ویروس را شناسایی و تولید سایتوکاین‌های ضد ویروسی می‌کنند.

(C) رسپتورهای جفت شده با پروتئین G در سطح نوتروفیل و ماکروفازها، پیتیدهای کوتاه باکتری‌ها را که حاوی N فرمیل متیونیل هستند شناسایی می‌کنند. در نتیجه برای نوتروفیل‌ها پاسخ کموتاکتیک ایجاد می‌کنند.

(D) گیرنده‌های مانوز‌گلوبول‌های سفید، قندهای میکروبی را شناسایی می‌کنند و باعث فاگوسیتوز میکروب‌ها می‌شوند.

(E) دو خانواده از رسپتورهای سیتوزول که یکی RIG-1 و دیگری حسگر سیتوزولی DNA نام دارند، RNA و DNA میکروبی را شناسایی می‌کنند.



شکل ۱-۶. گیرنده‌های سلولی برای میکروب‌ها و محصولات آسیب‌سازی. فاکوسیت‌ها، سلول‌های دندربیک و سایر انواع سلول‌های اپی‌تیال، انواع گیرنده‌های مختلف را بیان می‌کنند که حضور میکروب‌ها و سلول‌های مرد را حس می‌کنند. رسپتورهای TLRs (Toll-like Receptors) واقع در اجزای سلولی مختلف به علاوه دیگر رسپتورهای سیتوپلاسمی و غشای پلاسمایی، محصولات کلاس‌های مختلف میکروبی را شناسایی می‌کنند. کلاس‌های اصلی رسپتورهای ایمنی ذاتی شامل رسپتورهای NOD-like TLRs (NLRs) در سیتوزول RNA، رسپتورهای لکتین نوع C، رسپتورهای RIG-like RNA برای ویروسی که پس از بافت‌ن عضو-1 RIG-1 نامگذاری شد و حسگرهای سیتوزولی DNA می‌باشد.

اسید نوکلئیک ویروس می‌گردد.

### ایمنی تطابقی

ایمنی تطابقی شامل لنفوسيت‌ها و آنتی‌بادی‌ها است.

ایمنی تطابقی دو نوع دارد:

- ۱- ایمنی هومورال که با واسطه آنتی‌بادی‌های حاصل از لنفوسيت‌های B عمل می‌کند.
- ۲- ایمنی با واسطه سلول T (ایمنی سلولی)

## سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی لنفوسيت‌ها

در گردهش خون و اعضای لنفاوی حضور دارند. کل جمعیت آنها ۱۰۱۲ در انسان است و توانایی شناسایی میلیون‌ها آنتی‌ژن را دارند. این تنوع گیرنده‌های آنتی‌ژن توسط توالی‌های متعدد DNA کد می‌شوند که از طریق الحاق و تنوع ژن‌های مختلف چهت تشکیل گیرنده‌های آنتی‌ژن ایجاد می‌شوند. این فرآیند تنها در سلول‌های B و T رخ می‌دهد.

لنفوسيت‌های T در تیموس بالغ می‌شوند و گیرنده‌های آنها گیرنده سلول T نام دارند.

لنفوسيت‌های B در مغز استخوان بالغ می‌شوند و گیرنده‌های آنها آنتی‌بادی نام دارند.

سپس لنفوسيت‌های B و T بالغ به ارگان‌های محیطی مثل گرده لنفاوی و طحال و مخاطرات می‌روند. در این ارگان‌ها آنتی‌ژن‌های خارجی باعث فعال شدن لنفوسيت‌ها می‌شوند و این سلول‌ها گیرنده‌های آنتی‌ژن را بروز می‌دهند که به این فرآیند انتخاب کلونال گویند.

تمام لنفوسيت‌های بالغ دارای ۳ فاز متمایز در مراحل زندگی هستند.

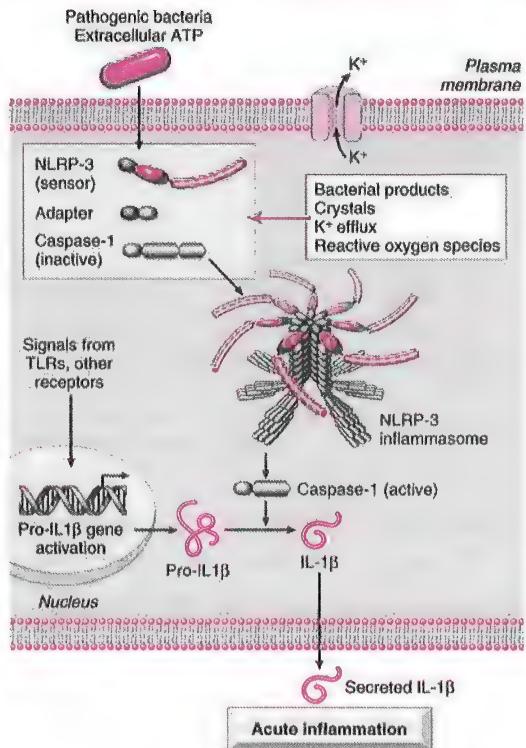
۱- لنفوسيت‌های بکر (naive) که گیرنده آنتی‌ژن دارند و لی به آنتی‌ژن‌ها پاسخ نمی‌دهند و عملکردی ندارند.

۲- لنفوسيت‌های اجرایی که از طریق فعال شدن ایجاد می‌شوند و باعث حذف میکروب‌ها می‌شوند.

۳- لنفوسيت‌های خاطری که مدت‌ها در وضعیت خاموش بدون عملکرد باقی می‌مانند و در مواجهه بعدی به آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند.

### لنفوسيت‌های T

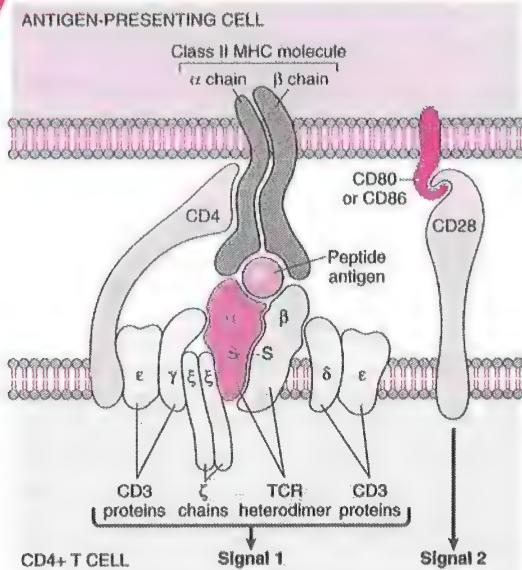
۶۰ تا ۷۰٪ لنفوسيت‌ها در گردهش خون را تشکیل می‌دهند و نوع



**شکل ۵-۳.** اینفلامازوم. اینفلامازوم یک کمپلکس پروتئینی است که محصولات سلول‌های مرده و برخی میکروب‌ها را شناسایی می‌کند و ترشح IL-1 $\beta$  فعال از نظر بیولوژیک را القا می‌کند. اینفلامازوم یک کمپلکسی از نسخه‌های متعدد یک پروتئین حسگر (یک پروتئین غنی از لوسین به نام NLRP3)، یک تطابق‌گر و یک آنزیم کاسپاز ۱ است که از شکل غیرفعال تبدیل به فعال می‌شود. ساختار اینفلامازوم همان‌طور که نشان داده می‌شود از ساختارهای کریستالی شناخته شده است. تشکیل کمپلکس اینفلامازوم توسط یک مکانیسم شبیه پریونی از رشد، پیش می‌رود که در آن یک پروتئین که توسط فعال شدن تغییر یافته است، تغییرات شکل در پروتئین‌های دیگر از همان نوع را القا می‌کند. نتیجه خالص فعال شدن و یکارچگی تعداد زیادی از پلی‌پپتیدهای مشابه است که دستجات رشته‌ای شکل از تطابق‌گرها و آنزیم‌ها را تشکیل می‌دهد.

### واکنش‌های ایمنی ذاتی

- ۱- التهاب، که توسط سیتوکین و کمپلمان‌ها القا می‌شود و لنفوسيت‌های فراخوانی شده پاتوژن‌ها را تخریب می‌کنند.
- ۲- دفعه ضد ویروس توسط ایترفرون نوع ۱ که باعث تخریب



**شکل ۵-۴.** کمپلکس رسپتور سلول T (TCR) و مولکول‌های دیگر دخیل در فعل سازی سلول T هتروداپتیر TCR متشکل از زنجیره  $\alpha$  و زنجیره  $\beta$  آنتی‌زن را (در شکل کمپلکس‌های MHC-پپتید عرضه شده بر روی سلول‌های ارائه کننده آنتی‌زن) شناسایی می‌کند و کمپلکس CD3 متصل و زنجیره‌های  $\gamma$  سیگنال‌های فعل کننده را آغاز می‌کنند. CD4 و CD28 نیز در فعل سازی سلول T دخالت دارند (توجه کنید که برخی از سلول‌های CD8 T را بیان نمی‌کنند و CD4 را بیان نمی‌کنند؛ این مولکول‌ها نقش‌های مشابهی را ایفا می‌کنند).

شناسایی می‌کنند و فاقد CD4 و CD8 هستند.  
۵ - جمیعت کوچکی از سلول‌های T نشانگرهای T و NK را بروز می‌دهند که NKT نام دارند و گلیکولیپیدهای میکروبی را شناسایی می‌کنند.

**نکته مهم:** لنفوسيت‌های T $\gamma\delta$  و NKT به صورت مستقل از MHC عمل می‌کنند و تنوع بسیار کمی دارند.

**نکته مهم:** سلول‌های T علاوه بر TCR دارای پروتئین سطحی به نام CD28 هستند که به عنوان گیرنده مولکول‌های محرك کمکی روی ماکروفاژها عمل می‌کنند و باعث تقویت اتصال ماکروفاژها و سلول‌های T می‌شوند.

**مولکول‌های MHC اصلی**  
عملکرد طبیعی مولکول‌های MHC ارائه پیشیدهای برای شناسایی

اصلی لنفوسيت‌های غلاف‌های اطراف آرتربیولی طحال و یا نواحی بین فولیکولی گره لنفاوی هستند.

لنفوسيت‌های T مشتق از تیموس بوده و به سلول‌های اجرایی تکامل می‌بایند و به سلول‌های B در تولید آنتی‌بادی کمک می‌کنند.

لنفوسيت‌های آنتی‌زن را مستقیماً تشخیص نمی‌دهند، بلکه قطعات پیتیدی که به مولکول‌های MHC متصل هستند را می‌شناسند. که این کار توسط سلول‌های عرضه کننده آنتی‌زن مثل ماکروفاژها انجام می‌شود. این آنتی‌زن‌های ارائه شده توسط MHC‌ها، توسط گیرنده سلول T (TCR) شناسایی می‌شوند. TCR در اکثر لنفوسيت‌ها متشكل از زنجیره‌های آلفا و بتا است. هر زنجیره یک ناحیه متغیر دارد که با آنتی‌زن متصل می‌شود و یک ناحیه ثابت دارد که با مولکول‌های پیام دهنده واکنش می‌دهد.

ناحیه ثابت TCR به مجموعه ۵ زنجیره پلی‌پیتیدی شامل پروتئین‌های  $\delta$  و  $\epsilon$  از کمپلکس مولکولی CD3 و دو زنجیره  $\gamma$  متصل می‌شود و بنابراین پس از شناسایی آنتی‌زن توسط TCR این کمپلکس‌ها پیامرسانی را آغاز می‌کنند.

سلول‌های T همچنین گیرنده‌های همراه (کورسپتور) CD4 و CD8 را بیان می‌کنند که CD4 به قسمت ثابت مولکول نوع II روی سلول‌های ارائه کننده آنتی‌زن و CD8 به مولکول MHC کلاس I متصل می‌شود.

**نکته مهم:** سلول‌های CD4 $^{+}$  ۵۰ تا ۶۰٪ کل لنفوسيت‌های T و CD8 $^{+}$  ۴۰٪ موارد را تشکیل می‌دهند.  
انواع سلول‌های T عبارتند از:

۱ - سلول‌های CD4 $^{+}$  T سلول‌های helper (یاریگر) هستند که سایتوکاین ترشح کرده و به سلول B در تولید آنتی‌بادی کمک می‌کنند.

۲ - سلول‌های CD8 $^{+}$  مستقیماً سلول‌های آلوود به ویروس و سلول‌های توموری را از بین می‌برند که به همین دلیل T سیتوتوکسیک (CTL) نام دارند.

۳ - سلول‌های T که پاسخ‌های ایمنی را سرکوب می‌کنند و تنظیم کننده نام دارند.

۴ - بخلاف اکثر سلول‌های T، که TCR شامل زنجیره آلفا و بتا است در تعداد کمی از سلول‌های T خون محیطی و در بسیاری از T‌های غشای مخاطی مثل مجاري گوارشی و ریه، TCRها شامل زنجیره  $\gamma\delta$  و دلتا هستند ( $\gamma\delta$ ) که این سلول‌های T $\gamma\delta$  مولکول‌های غیرپروتئینی مثل لیپوگلیکان باکتریایی را

۲۵٪ است.

نقش پلی‌مورفیسم HLA در پیوند اعضاء مهم است، زیرا آل‌های هر فرد متفاوت با افراد غیرخوشاوند است و بنابراین باعث رد پیوند می‌شود.

**نکته:** حتی پیوند از خواهر و برادر هم ممکن است باعث رد پیوند شود زیرا جایگاه‌های سازگاری سنجی فرعی (minor) وجود دارند که باعث رد پیوند می‌شوند.

**نکته مهم:** فقط دوقلوهای یکسان آل‌های مشابه دارند و امکان رد پیوند وجود ندارد.

### لنسفوسیت‌های B

مشتق از مغز استخوان بوده و ۱۰ تا ۲۰٪ لنسفوسیت‌های گردش خون را شامل می‌شوند. بلوغ آنها در مغز استخوان است و سپس در اعضاء لنفاوی ساکن می‌شوند.

سلول‌های B آنتی‌ژن را از طریق آنتی‌بادی‌های متصل به غشاء از نوع IgM شناسایی می‌کنند که همراه مولکول‌های هدایت کننده پیام در سطح سلول بیان شده و مجموعاً گیرنده سلول B (BCR) را تشکیل می‌دهند.

برخلاف سلول‌های T که فقط پیتیدهای متصل به MHC را می‌شناسند ولی سلول‌های B ساختارهای پروتئینی لیپیدی و اسیدهای نوکلئیک و مواد شیمیایی مختلف را بدون نیاز به MHC می‌شناسند. هر آنتی‌بادی توالی اسید آمینه منحصر به فرد دارد. این تنوع نتیجه بازآرایی ژن ایمونوگلوبولین است. همچنین سلول‌های B برخی مولکول‌های ثابت دارند مثل CD21 که گیرنده کمپلمان نوع ۲ یا CR2 نیز نام دارد که محصولات تجزیه کمپلمان روی باکتری‌ها را شناسایی می‌کند و پاسخ سلول B را ایجاد می‌کند.

**نکته بسیار مهم:** ویروس EBV از گیرنده CD21 برای اتصال به سلول B استفاده می‌کند.

سلول‌های B به دنبال تحریک به پلاسماسل‌ها تمایز می‌بینند که پنج نوع آنتی‌بادی را ترشح می‌کنند. G و IgM و IgA و IgE در غلظت کم در خون وجود دارد و متصل مخاط است. IgE در افراد مبتلا به حساسیت می‌دهند. IgA نوع اصلی در روی ماستسل‌ها می‌باشد.

IgD سطح بسیار کمی در خون دارد و روی سطح سلول‌های B بیان می‌شود.

توسط لنفسوسیت‌های T CD4<sup>+</sup> و CD8<sup>+</sup> است.

در هر فرد سلول‌های T فقط پیتیدهای ارائه شده روی MHC خود فرد را شناسایی می‌کنند که به این پدیده محدودیت MHC گویند.

MHC انسان که HLA (آنتی‌ژن لکوسیت انسانی) نیز نام دارد روی کروموزوم ۶ قرار دارد و دو نوع دارد:

۱ - کلاس I بر روی تمام سلول‌های هسته‌دار بیان می‌شوند و توسط سه جایگاه HLA-B، HLA-A و HLA-C کد می‌شوند.

هر یک از این مولکول‌ها شامل یک زنجیره آلفا است که با یک پلی‌پپتید ۲۰ میکروگلوبولین ثابت متصل است. بخش خارج سلولی آلفا حاوی شکافی است که پیتیدهای بیگانه در آنجا متصل می‌شوند. همچنین یک ناحیه مهم در اینجا وجود دارد که از طریق آن تنها CD8 می‌تواند به مولکول MHC-I متصل شوند. HLA کلاس I به پیتیدهای حاصل از پروتئین‌های سیتوزول مثل آنتی‌ژن‌های وبروسی و توموری متصل می‌شوند.

۲ - کلاس II توسط ناحیه HLA-D کد می‌شوند که حداقل سه زیرناحیه DP و DQ و DR دارد. مولکول‌های کلاس II شامل زیرواحد آلفا و بتا هستند.

کلاس II برخلاف کلاس I، محدود به سلول‌های ارائه کننده آنتی‌ژن مثل سلول‌های دندریتیک و ماکروفازها و سلول‌های B است. قسمت خارج سلولی MHC کلاس II حاوی شکافی برای اتصال آنتی‌ژن‌ها است و همچنین ناحیه اختصاصی برای اتصال به CD4 دارد.

مولکول‌های MHC-II به پیتیدهای سنتز شده در خارج سلول متصل می‌شوند که به داخل سلول بلعیده شده و در آنجا شکسته می‌شوند و در نتیجه سلول‌های CD4<sup>+</sup> می‌توانند پاترnon را بشناسند.

**نکته مهم:** چندین پروتئین دیگر مثل اجزای کمپلمان (فاکتور B، C3 و TNF و C2) و لنفوتوکسین نیز در جایگاه MHC قرار دارند.

ژن‌های MHC بسیار پلی‌مورفیک هستند و آل‌های فراوانی دارند. این پلی‌مورفیسم باعث وجود مقدار زیادی مولکول‌های HLA در افراد جمعیت می‌شود.

ژن‌های HLA به صورت کامل از والدین به فرزندان انتقال می‌یابند و روی کروموزوم ۶ قرار دارند.

به هر سری از ژن‌های HLA مادری و پدری هاپلوتیپ گویند. احتمال اینکه فرزندان، دو هاپلوتیپ مشابه داشته باشند

### سلول‌های کشنده ذاتی (NK)

سلول‌های NK لنفوسیت‌هایی هستند که پیش‌ساز مشترک با سلول‌های B و T دارند. ولی سلول‌های NK دارای فعالیت ذاتی هستند یعنی بدون فعال شدن دارای عملکرد هستند و گیرنده‌های متنوع برای آنتی‌زن‌ها بروز می‌دهند.

البته سلول‌های NK دارای دو نوع گیرنده هستند:

۱- گیرنده مهارکننده که مولکول MHC نوع I خودی را شناسایی می‌کنند.

۲- گیرنده فعال کننده مولکول‌های را تشخیص می‌دهند که در سلول‌های تحت استرس یا عفونی بیان می‌شوند، در حالت طبیعی اثرات گیرنده مهارکننده بر فعال کننده غلبه دارد و مانع از فعال شدن NK می‌شود. اما عفونت‌ها و استرس‌ها باعث کاهش بیان MHC نوع I شده و در تیجه گیرنده‌های فعال کننده غالب می‌شوند که سلول NK را فعال و سلول عفونی را می‌کشنند.

سلول‌های NK سایتوکاین‌هایی مثل اینترفرون گاما ترشح می‌کنند که ماکروفازها را تحریک می‌کنند.

### سلول‌های لنفاوی ذاتی (innate)

این سلول‌های ILC لنفوسیت‌های فاقد TCR هستند ولی سایتوکاین‌هایی مشابه با سلول‌های T ترشح می‌کنند. این سلول‌ها به سه گروه تقسیم می‌شوند:

۱- یک دسته اینترفرون ۷ تولید می‌کنند و  $T_{H1}$  هستند.

۲- یک دسته IL-5 تولید می‌کنند که  $T_{H2}$  هستند.

۳- یک دسته IL-17 تولید می‌کنند که  $T_{H17}$  هستند.

سلول‌های NK به گروه  $T_{H1}$  مرتبط هستند چون اینترفرون ۷ تولید می‌کنند.

سلول‌های ایمنی لنفاوی ذاتی عمدها در بافت قرار دارند و دفاع اولیه عفونت در بافت‌ها را تأمین می‌کنند. همچنین ILC از سلول‌های اولیه در بیماری‌های التهابی هستند.

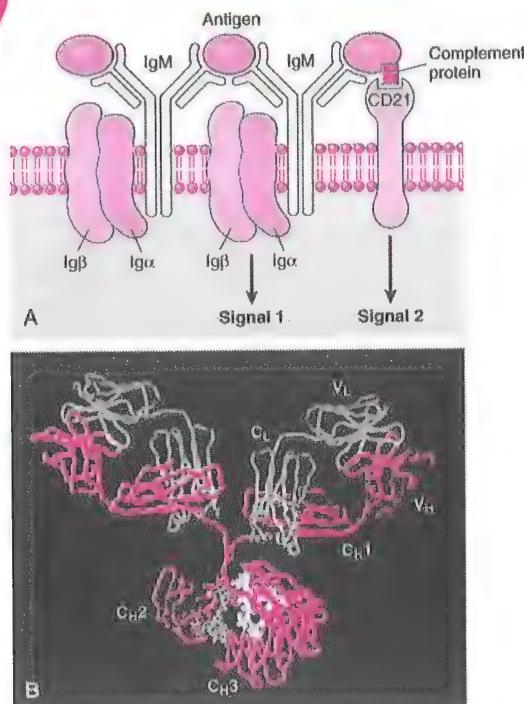
### سلول‌های ارائه کننده آنتی‌زن

#### (DC) سلول‌های دندربیک

مهم‌ترین سلول‌های عرضه کننده آنتی‌زن به سلول‌های T هستند. این سلول‌ها دارای زوائد سیتوپلاسمی ظرفی فراوانی هستند که شبیه دندانه است.

سلول‌های دندربیک چند ویژگی دارند که عبارتند از:

۱- این سلول‌ها در زیر اپی‌تیلیال و بافت‌های بینایینی قرار دارند که مکان شایع ورود میکروب‌ها هستند. DC‌های درون



شکل ۵-۵. ساختار آنتی‌بادی‌ها و ریپتور آنتی‌زن سلول B. (A) مجموعه گیرنده‌های آنتی‌زن سلول B متشکل است از ایمنوگلوبولین غشایی (IgM)، یا IgD؛ در اینجا نشان داده نشده است) که آنتی‌زن‌ها را شناسایی می‌کنند و با پروتئین‌های ارسال سیگنال Ig $\alpha$  و Ig $\beta$  مرتبط می‌باشد. CD21 یک ریپتور برای یک جزء کمپلمانی است که همچنین فعال شدن سلول B را القا می‌کند. B. ساختار کریستالی مولکول IgG مترشحه که آرایش مناطق متغیر (V) و ثابت (C) در زنجیره‌های سنگین (H) و سبک (L) را نشان می‌دهد.

اپیدرم سلول لانگرهاوس نام دارند.

- گیرنده‌های بسیاری برای به دام انداختن و پاسخ دادن به میکروب‌ها دارند از جمله TLR و گیرنده لکتین نوع C
- های DC در ارگان‌های لنفاوی فراخوانده می‌شوند تا آنتی‌زن‌ها را به سلول T ارائه کنند.
- DC‌ها سطوح بالایی از MHC برای ارائه آنتی‌زن بیان می‌کنند.

سلول‌های DC دو نوعند:

- الف) زیرگروهی از DC‌ها سلول‌های دندربیک پلاسماسیتیوئید هستند (زیرا شبیه پلاسماسل‌ها هستند). این

جدول ۱-۵. توزیع لنفوسیت‌ها در بافت‌ها\*

بافت	تعداد لنفوسیت‌ها $\times 10^9$
گردهای لنفی	۱۹۰
طحال	۷۰
مغز استخوان	۵۰
خون	۱۰
پوست	۲۰
روده‌ها	۵۰
کبد	۱۰
ریه‌ها	۳۰

\* اعداد تقریبی لنفوسیت‌ها در بافت‌های مختلف در یک فرد بالغ سالم.

### ساختار گره لنفاوی

در گره لنفاوی سلول‌های B در ساختارهای فولیکول قرار دارند که در ناحیه کورتکس گره لنفی قرار دارند و اگر سلول B به آنتی‌ژن‌ها پاسخ دهنده در داخل فولیکول منطقه مرکزی روشن به نام مرکز زایما ایجاد می‌شود. لنفوسیت‌های T در ناحیه پارافولیکولر (بین فولیکولی) کورتکس قرار دارند. در داخل فولیکول‌های لنفاوی سلول‌های دندریتیک فولیکولی قرار دارند که سلول‌های B را فعال می‌کنند. در پاراکورتکس سلول‌های C قرار دارند که آنتی‌ژن را به لنفوسیت T ارائه می‌کنند.

### ساختار طحال

لنفوسیت‌های T در غلاف لنفوئیدی پری‌آرتیولی احاطه کننده آرتیول‌های کوچک قرار دارد. سلول‌های B در فولیکول‌ها قرار دارند.

### سایتوکایین‌ها

پروتئین‌های ترشحی هستند که التهاب را میانجی‌گری می‌کنند. سیتوکایین‌های مرتبط با لکوسیت‌ها اینتروکین نیز نام دارند.

اثرات آنها در پاسخ ایمنی عبارتند از:

- در پاسخ ذاتی. شامل TNF و IL-1 و IL-12 و IFN
- نوع ۱ و اینترفرون گاما و کموکایین‌ها هستند که به سرعت باعث القای التهاب و مهار تکثیر ویروس می‌شوند. منابع اصلی آنها ماسکروفافژها و سلول‌های لنفوئید ذاتی و NK و DC و سلول‌های اپی‌تیلیال و اندوتیلیال هستند.

- در پاسخ تطباقی سیتوکایین‌ها توسط سلول‌های لنفوسیت T CD4<sup>+</sup> تولید می‌شوند و باعث القای تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها می‌شوند. انواع آنها IL-2 و IL-4 و IL-5 و IL-17 و IL-1 و IL-10 هستند.

### بافت‌های لنفاوی

- اعضای لنفاوی زایما یا اولیه یا مرکزی که در آنها سلول‌های لنفوسیت B و T بالغ می‌شوند که شامل تیموس و مغز استخوان هستند.
- اعضای لنفاوی محیطی یا ثانویه که در آنها پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها آغاز می‌شود.

### اعضای لنفاوی محیطی

- اکثر لنفوسیت‌ها در این اعضا قرار دارند و عبارتند از: ۱- گره‌های لنفاوی.

تجمعات سازمان یافته در مسیر

مرحله بعد فعال شدن لنفوسيت‌ها است که می‌تواند با واسطه سلولی و یا آنتی‌بادی باشد.

## ۲- ایمنی با واسطه سلولی و فعال شدن لنفوسيت‌های T

پاسخ اولیه سلول T یاریگر  $CD4^+$ ، تولید IL-2 است که باعث فعال شدن و تکثیر لنفوسيت‌های T می‌شود. زمانی که سلول T یاریگر فعال شود CD40L (لیگاند 40) را بیان می‌کند که یک پروتئین غشایی مرتبط با TNF است. این مولکول با مولکول CD40 روی ماکروفاژها و لنفوسيت‌های B اتصال می‌یابد و باعث فعال شدن آنها می‌گردد CD40 نیز از خانواده TNF است.

برخی از سلول‌های T فعال شده  $CD4^+$  تبدیل به سلول‌های اجرایی می‌شوند که شامل ۳ گروهند:

۱- زیرگروه  $T_{H1}$  که ایترفرون گاما ترشح می‌کنند و ایترفرون گاما همراه با اتصال با CD40L باعث فعال شدن قوی ماکروفاژها می‌شود.

۲- زیرگروه  $T_{H2}$  که ایترلوكین ۱۷ تولید می‌کنند که باعث تحریک تمایز سلول به پلاسماسیل‌ها می‌شوند و در نتیجه IgE تولید می‌شود و ۳- زیرگروه  $T_{H13}$  تولید می‌کنند که باعث فعالیت اوزینوفیل‌ها می‌شود و ۴- زیرگروه  $T_{H17}$  تولید می‌کنند که باعث فعالیت سلول‌های اپی‌تیلیا مخاطی برای ترشح موکوس می‌گردد. همچنین مسیر آلترناتیو ماکروفاژها (M<sub>2</sub>) را فعال می‌کنند که باعث ترمیم بافتی و فیبروز می‌گردد.

۳- زیرگروه  $T_{H17}$  که ایترلوكین ۱۷ تولید می‌کنند و نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را فراخوانی می‌کنند تا باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها را تخریب کنند.

**لنسفوسيت‌های T  $CD8^+$**  به سلول‌های لنفوتوکسیک تبدیل می‌شوند که دارای سیستم پرفورین- گرانزیم هستند و هنگامی که سلول T به سلول‌های دارای MHC-I متصل شود، پرفورین و گرانزیم آزاد می‌شوند. پرفورین به غشاء سلول هدف متصل می‌شود و باعث ورود گرانزیم‌ها به میکروب‌ها می‌شوند که آنها پروتئازهایی هستند که آبشار داخل سلول را فعال می‌کنند و باعث القای آپوپتوز سلول هدف می‌گردد.

## گیرندهای مهرک کمکی و مواری کمکی

گیرنده مهرک کمکی اصلی CD28 است که با لیگاندهای B7 روی سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌زن متصل می‌شود.

و ایترفرون گاما هستند.

**نکته مهم:** در تولید TGF- $\beta$  سرکوب کننده ایمنی هستند.

۳- برخی سایتوکاین‌ها محرك خونسازی هستند و فاکتور محرك کلونی نام دارند و باعث افزایش لکوسیت‌ها در پاسخ‌های التهابی می‌شوند. این فاکتورها توسط سلول‌های استرومی مغز استخوان و لنفوسيت‌های T و ماکروفاژها تولید می‌شوند و شامل GM-CSF و IL-7 هستند.

**نکته مهم:** مهم‌ترین ایترلوكین دارای اثرات سیستمیک IL-1 است که باعث تب می‌شود.

## فعال شدن لنفوسيت‌ها و پاسخ ایمنی تطابقی

مراحل این پاسخ لنفوسيتی عبارتند از: شناسایی آنتی‌زن، فعال شدن و تکثیر سلول‌های لنفوسيت، حذف آنتی‌زن و کاهش پاسخ و ایجاد سلول خاطره‌ای.

## ۱- به دام انداختن و عرضه آنتی‌زن‌ها

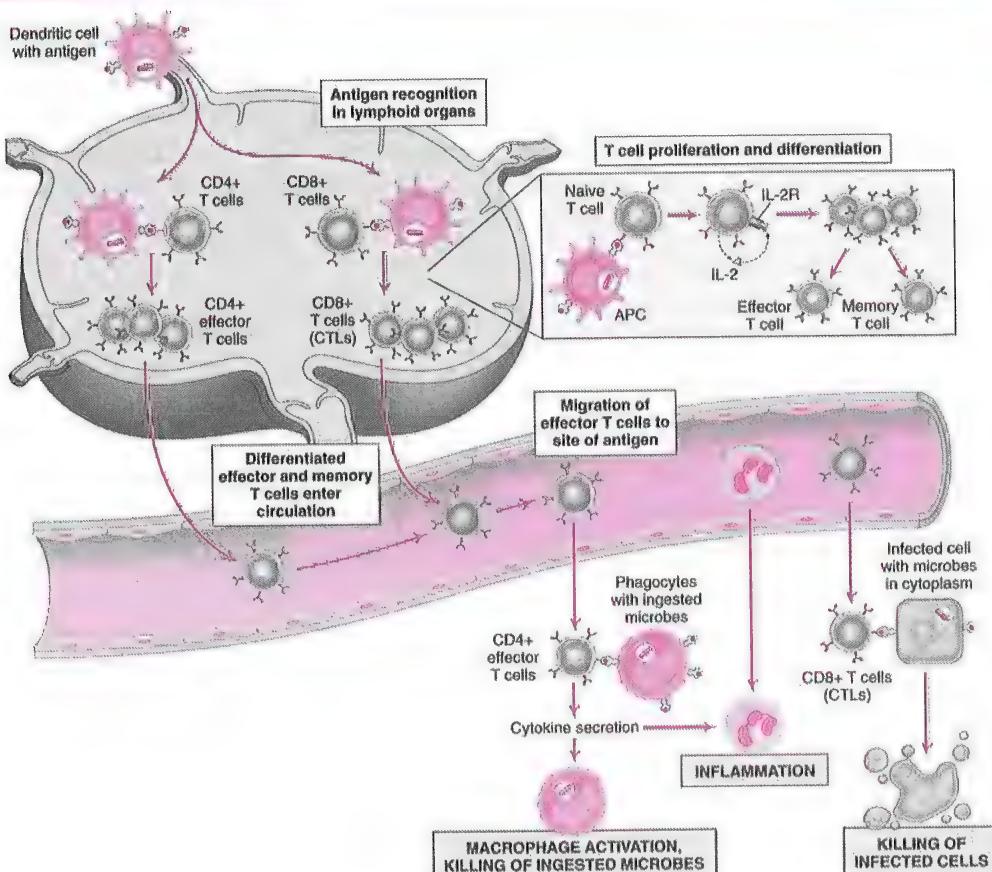
میکروب‌ها و آنتی‌زن‌ها در اپی‌تیلیوم و بافت‌ها توسط سلول‌های DC به دام می‌افتدند و سپس آنها محتویات آنتی‌زنی را به گره لنفاوی حمل کرده و به لنفوسيت ارائه می‌کنند. آنتی‌زن‌ها همراه با مجموعه MHC عرضه شده و توسط لنفوسيت‌های T شناسایی می‌شوند. همچنین آنتی‌زن‌ها به صورت محلول در فولیکول‌های لنفاوی توسط سلول‌های شناسایی می‌شوند.

علاوه بر این میکروب‌ها سلول‌های ایمنی ذاتی را که ریپتورهای شناسایی الگو (PRR) (بیان کرده‌اند فعال می‌کنند. همچنین سلول‌های ارائه کننده آنتی‌زن مولکول‌های محرك کمکی را بیان می‌کنند که این مولکول‌ها برای سلول T پرورش‌های B7 شامل CD80 و CD86 هستند که توسط CD28 روی سلول T شناسایی می‌شوند.

در واقع اتصال اولیه آنتی‌زنی پاسخ شماره ۱ و اتصال CD28 پاسخ شماره ۲ لنفوسيت است که باعث فعال شدن لنفوسيت می‌گردد.

در مورد سلول‌های B پاسخ شماره ۲ توسط اتصال CD21 روی سلول B با محصولات میکروبی القا می‌شود.

**نکته مهم:** در تولید واکسن‌ها، یک ماده مشابه میکروب به نام ادجوانات که پاسخ‌های ایمنی ذاتی را تحریک می‌کند همراه با آنتی‌زن تزریق می‌شود و این ادجوانات سلول‌های ارائه کننده آنتی‌زن را وارد به بیان مولکول‌های محرك کمکی می‌کند.

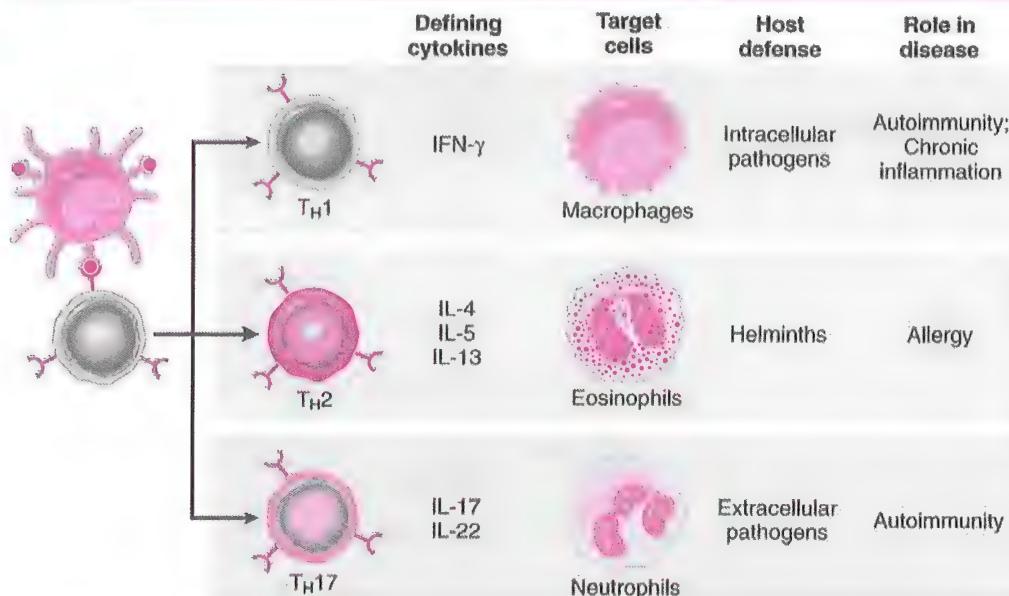


**شکل ۶-۵. ایمنی سلوالی.** سلول‌های دندانیتیک (DCs) آنتی‌زن‌های میکروبی را از بی‌تیال و بافت‌ها می‌گیرند و این آنتی‌زن‌ها را به گره‌های لنفی منتقال می‌دهند. در طول این فرایند، سلول‌های DC بالغ می‌شوند و سطوح بالایی از مولکول‌های MHC و محرك‌های کمکی را بیان می‌کنند. سلول‌های T دست‌نخورده، آنتی‌زن‌های پیشیدی متصل با MHC که بر روی DCs نشان دار شده‌اند را شناسایی می‌کنند. این سلول‌های T فعال می‌شوند و تکثیر می‌یابند و به سلول‌های اجرایی و خاطره‌تمایز می‌یابند که به مناطق عفونت مهاجرت می‌کنند و عملکردهای مختلفی را در ایمنی سلوالی انجام می‌دهند. سلول‌های T اجرایی  $CD4^+$  و  $CD8^+$  زیرگروه T1 آنتی‌زن‌های میکروب‌های فاگوسیته شده را شناسایی می‌کنند و میکروب‌ها را از بین ببرند؛ زیرگروه‌های دیگر سلول‌های اجرایی فراخوانی لکوسیتی را افزایش می‌دهند و انواع مختلف پاسخ‌های ایمنی را تحریک می‌کنند، لنفوسیت‌های T سیتوپوکسیک (CTLs)  $CD8^+$  سلول‌های آلوده حاوی میکروب‌هایی در سیتوپلاسمشان را از بین می‌برند. برخی از سلول‌های T فعال در اعضا از لنفوسیت‌های باقی می‌مانند و به سلول‌های B برای تولید آنتی‌بادی‌ها کمک می‌کنند و برخی از سلول‌های T تمایز می‌یابند؛ سلول‌های خاطره‌با عمر زیاد (در اینجا نشان داده نشده است). APC: سلول ارائه کننده آنتی‌زن.

می‌یابند که کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی را ترشح می‌کنند.  
دو مسیر فعال‌سازی سلول‌های B عبارتند از:  
۱ - مسیر مستقل از سلول T. یعنی بسیاری از آنتی‌زن‌های پلی‌سکاریدی و لیپیدی شاخص‌های آنتی‌زنیک دارند که می‌توانند چندین مولکول آنتی‌بادی روی سلول‌های B را درگیر کرده و فعالیت B را شروع کنند.

گیرنده‌های مهاری کمکی اصلی CTLA4 و PD-1 روی سلول T هستند که پیام‌های ارسالی از TCR و CD28 را متوقف و پاسخ سلول T را مهار می‌کنند.

**۳ - ایمنی هومورال توسط لنفوسیت‌های B** لنفوسیت‌های B فعال شده، تکثیر یافته و به پلاسماسیل تمایز



شکل ۵-۷. زیرگروه‌های سلول‌های T یاریگر (Th) در پاسخ به محرك‌های (عمدتاً سیتوکین‌ها) حاضر در زمان شناسایی آنتی‌زن، سلول‌های CD4<sup>+</sup> T دست‌خورده به جمیعت‌های سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند که مجموعه‌های تمایزی از سیتوکین‌ها را تولید می‌کنند که بر روی سلول‌های متفاوت عمل می‌کنند (به عنوان سلول‌های هدف نشان داده می‌شوند) و عملکردهای متفاوتی را دارا می‌باشند.

کیفیت ایمنی هومورال را بهبود می‌بخشد. به این فرآیند **بلغ میل اتصالی (affinity maturation)** گویند.

**نکته مهم:** برخی از سلول‌های B به درون فولیکول مهاجرت کرده و مراکز زایگر تشکیل می‌دهند که منطقه اصلی تغییر ایزوتیپ و بلوغ میل اتصالی است. سلول T یاریگر هم به مراکز زایگر مهاجرت کرده و در آنجا به سلول‌های B کمک می‌کند که

**سلول‌های T یاریگر فولیکولی** نام دارند (Tfh).

پاسخ ایمنی هومورال به روش‌های زیر با میکروب‌ها مقابله می‌کند:

۱ - آنتی‌بادی‌ها به میکروب متصل شده و آن را خنثی می‌کنند.

۲ - آنتی‌بادی IgG میکروب‌ها را می‌پوشاند و اپسونیزه کرده و آنها را هدف فاگوسیتوز قرار می‌دهد، زیرا فاگوسیت‌ها گیرنده‌هایی برای انتهای FC مولکول‌های IgG دارند.

۳ - IgG و IgM سیستم کمپلمان را از مسیر کلاسیک فعال کرده و محصولات کمپلمان فاگوسیتوز و تخریب میکروب را تسهیل می‌کنند.

۴ - IgA در بافت‌های مخاطی ترشح شده و میکروب‌های

۲ - مسیر وابسته به سلول T آنتی‌زن‌های پروتئینی کروی به سلول‌های T یاریگر نیاز دارند. سلول‌های T یاریگر، CD40L بیان می‌کنند که با سلول B متصل می‌شوند.

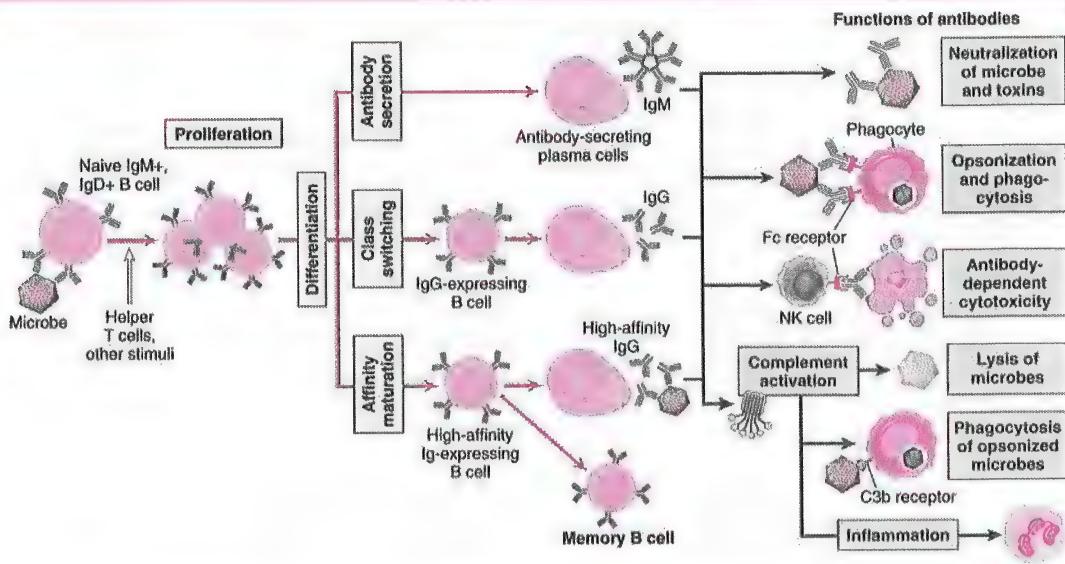
همچنین سلول‌های B به عنوان ارائه کننده آنتی‌زن عمل می‌کنند یعنی آنتی‌زن‌ها را بلعیده و تجزیه کرده و همراه با مولکول MHC-II به سلول T یاریگر عرضه می‌کنند. فعال شدن سلول‌های B باعث تمایز گروهی از آنها به پلاسماسل می‌شود.

هر پلاسماسل آنتی‌بادی‌هایی ترشح می‌کند که شبیه آنتی‌بادی‌های سطح همان سلول است. آنتی‌بادی‌ها پلی‌ساکاریدها و لیپیدها بیشتر باعث تولید IgM می‌شوند

ولی آنتی‌زن‌های پروتئینی و سایتوکاین‌های حاصل از سلول T یاریگر باعث القای IgG و IgE می‌گردد.

تولید آنتی‌بادی‌های با اعمال متفاوت ولی اختصاصی مشابه ممکن بر تغییر کلاس زنجیره سنتگین است که باعث افزایش طیف عملکرد آنتی‌بادی‌ها می‌شود.

**نکته مهم:** سلول‌های T یاریگر، سلول‌های B را برای تولید آنتی‌بادی‌های دارای تمایل بیشتر تحریک می‌کنند که این فرآیند



**شکل ۵-۸. ایمنی هموارا.** لنفوцит‌های B دست نخورده آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند و تحت تأثیر سلول‌های TH و دیگر محرک‌ها (نشان داده نشده است)، سلول‌های B فعال می‌شوند تا تکثیر یابند و به پلاسماسل‌های ترشح کننده آنتی‌بادی تمايز یابند. برخی از سلول‌های B فعال شده متوجه تغییر کلاس زنجیره سنتگین و بلوغ میل اتصالی (affinity) می‌شوند و برخی تبدیل به سلول‌های خاطره مادام‌العمر می‌گردند. آنتی‌بادی‌هایی از کلاس‌های زنجیره سنتگین متفاوت (ایزوپیپ‌ها) عملکردهای اجرایی مختلفی را انجام می‌دهند، که در سمت راست نشان داده شده است. توجه کنید که آنتی‌بادی‌های نشان داده شده IgG هستند این G و IgM کمپلمان را فعال می‌کنند.

**نکته مهم:** تعدادی از پلاسماسل‌ها به مغز استخوان مهاجرت کرده و تا سال‌ها در آنجا زنده می‌مانند و به میزان پایین آنتی‌بادی تولید می‌کنند.

**نکته مهم:** هدف اصلی واکسیناسیون ایجاد سلول‌های خاطره‌ای است.

**افزایش حساسیت با واسطه ایمنی**  
این واکنش‌ها، واکنش‌های بیش از حد و شدید نسبت به آنتی‌ژن هستند و در افرادی که نسبت به آن آنتی‌ژن حساس هستند رخ می‌دهند.

علل واکنش‌های افزایش حساسیت عبارتند از:

۱- **خودایمنی:** واکنش علیه آنتی‌ژن‌های خودی. در حالت طبیعی سیستم ایمنی در برابر آنتی‌ژن‌های خودی واکنش نمی‌دهد که این پدیده تحمل خودی نام دارد. اما اگر این تحمل شکست بخورد باعث واکنش ایمنی در برابر سلول‌ها و بافت‌های خود فرد می‌گردد. این واکنش‌ها خودایمنی نام دارند.

۲- **انواع مختلف واکنش در برابر میکروب‌ها:**

موجود در مجاری گوارشی و تنفسی را خنثی می‌کند.

۵- IgG به صورت فعال از جفت رد می‌شود و تا زمان بلوغ ایمنی از نوزاد حفاظت می‌کند که به این فرآیند ایمنی غیرفعال (passive) گویند.

۶- IgE انگل‌های کرمی را پوشانده و با ماستسل‌ها و اوزینوفیل‌ها در کشتن انگل همکاری می‌کند.

**نکته مهم:** نیمه عمر آنتی‌بادی‌های در گردش خون ۳ هفته است. زیرا مکانیسم‌های خاصی برای بازیافت G و کاشهش کاتابولیسم آن وجود دارد.

### ۳- کنترل پاسخ ایمنی و هافظه ایمونولوژیک

اکثر لنفوцит‌های اجرایی بعد از حذف پاتوزن، آبوقتوش شده و می‌میرند. گروهی از لنفوцит‌ها تبدیل به سلول‌های خاطره‌ای با عمر طولانی می‌شوند که تا سال‌ها زنده می‌مانند. این سلول‌ها منبع وسیعی از لنفوцит‌های اختصاصی آنتی‌ژن هستند. بنابراین در مواجهه مجدد با آنتی‌ژن‌ها سلول‌ها سریع‌تر و مؤثر‌تر پاسخ می‌دهند.

**افزایش حساسیت نوع ۱ (فوری)**  
 پاسخ فوری در عرض چند دقیقه پس از اتصال آنتی‌ژن با آنتی‌بادی IgE متصل به سطح ماستسل‌ها اتفاق می‌افتد. عوامل آلرژن باعث تحریک  $T_{H2}$  و IgE می‌شوند. افزایش حساسیت فوری ممکن است موضعی باشد (مثل رینیت فصلی و تب یونجه) یا شدید باشد (مثل آسم) و یا مرگبار باشد (آنفیلاکسی).

توالی وقایع آلرژی عبارتند از:

۱- **فعال شدن  $T_{H2}$  و تولید IgE** مواد آلرژن از راه استنشاق یا بلع یا تزریق وارد بدن می‌شوند و سلول  $T_{H2}$  تحریک کرده و IL-4 و IL-5 و IL-13 ترشح می‌کنند.

۲- سلول‌های B را تحریک به تولید IgE می‌کند.

۳- IL: افزاینوفیل‌ها را فراخوانی و فعال می‌کند.  
 ۴- IL: روی اپی‌تیلیال اثر کرده و باعث ترشح موکوس می‌شود.

**نکته:** سلول‌های  $T_{H2}$  اغلب در پاسخ به مواد کمومکاین مثل اوتاکسین به محل التهاب فراخوانی می‌شوند.

## ۲- حساس‌شدن ماستسل‌ها توسط IgE

ماستسل‌ها از پیش‌سازهای مغز استخوان مشتق می‌شوند و عمدها در نزدیکی عروق و اعصاب و زیر اپی‌تیلیوم قرار دارند. آنها گیرنده‌های با تمایل بالا برای قسمت FC زنجیره سنگین را دارند که FcERI نام دارد. معمولاً سطح IgE سرمه بسیار پایین است ولی به دلیل تمایل بالای گیرنده ماستسل، همیشه به وسیله IgE اشغال شده است.

**نکته مهم:** علاوه بر ماستسل‌ها، بازویل‌های گردش خون و افزاینوفیل‌ها هم دارای گیرنده FcERI هستند.

## ۳- فعال شدن ماستسل و آزادکردن واسطه‌ها

آلرژن‌ها به مولکول‌های IgE سطح ماستسل‌ها متصل شده و ماستسل‌ها فعال می‌شوند و واسطه‌های مختلف تولید می‌کنند.

ماستسل‌ها سه نوع واسطه تولید می‌کنند:  
 (A) **آمین‌های واژواکتیو** که از ذخایر گرانول‌ها آزاد می‌شوند. این گرانول‌ها حاوی هیستامین هستند که باعث اتساع عروقی و افزایش نفوذپذیری عروقی و انقباض عضلات صاف و افزایش ترشح موکوس می‌شود.

سایر واسطه‌ها شامل فاکتورهای کوموتاکتیک نوترووفیل‌ها و افزاینوفیل‌ها و پروتازهای خنثی مثل تریپتاز و پروتوبگلیکان آسیدی (هپارین و کندروپیتن سولفات) هستند. تریپتازها باعث

(A) اگر واکنش در برابر میکروب‌ها شدید باشد یا آنتی‌ژن میکروبی پایدار باشد آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌ها متصل و کمپلکس ایمنی ایجاد می‌گردد که در بافت‌ها رسوب و التهاب ایجاد می‌کند. مثال آن گلومرولونفربیت ناشی از استرپتوكوک است.

(B) پاسخ سلول T در برابر میکروب‌های مقاوم به صورت گرانولوم است که مثال آن بیماری سل است.

(C) گاهی آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T با بافت میزبان واکنش مقاطعه می‌دهند. این امر اساس بیماری روماتیسمی قلب است.

(D) گاهی در طی فرآیند از بین بردن عفونت، بافت میزبان آسیب می‌بیند. مثل هپاتیت ویروسی

**۳- واکنش در برابر آنتی‌ژن‌های محیطی:** ۲۰٪ افراد به مواد محیطی شایع مثل گرده گیاهان و داروها و یون‌های فلزی آلرژی دارند و از لحاظ ژنتیکی مستعد پاسخ غیرطبیعی به آنتی‌ژن‌ها هستند.

## طبقه‌بندی واکنش‌های افزایش حساسیت

به ۴ نوع تقسیم می‌شوند که سه نوع آنها با واسطه آنتی‌بادی و نوع چهارم با واسطه سلول T است.

**۱- واکنش افزایش حساسیت فوری** یا نوع I که آلرژی نام دارد. در اینجا سلول‌های  $T_{H2}$  و IgE و ماستسل‌ها دخیل هستند. ماستسل‌ها واسطه‌هایی آزاد می‌کنند که روی عروق خونی و عضله صاف عمل می‌کند.

**۲- اختلالات با واسطه آنتی‌بادی یا نوع II** که ناشی از IgG و IgM هستند که به آنتی‌ژن‌های سطح سلول و بافت متصل می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها از طریق فاگوسیتوز یا لیز سلول باعث آسیب می‌شوند.

**۳- اختلالات با واسطه کمپلکس ایمنی یا نوع III** که IgG و IgM به آنتی‌ژن‌های در گردش خون متصل می‌شوند و کمپلکس آنتی‌بادی آنتی‌ژن تشكیل می‌دهند که در بستر عروقی رسوب می‌کند. لکوسیت‌های فراخوانده شده مثل نوترووفیل و مونوکیت از طریق آزادکردن لیزوزوم‌ها و تولید رادیکال‌های سمی باعث تخریب بافت می‌شوند.

**۴- اختلالات با واسطه سلول T یا نوع IV** که در آنها سلول‌های  $T_{H1}$  و  $T_{H17}$  سایتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که با ایجاد التهاب و فعالسازی نوترووفیل‌ها و ماکروفائزها باعث آسیب بافتی می‌شوند.

## جدول ۵-۲. مکانیسم‌های واکنش‌های افزایش حساسیت

نوع	مکانیسم‌های ایمنی	ضایعات آسیب‌شناختی	سردسته
افزایش حساسیت فوری (نوع I)	تولید آنتی‌بادی IgE ← رهاسازی فوری آمینه‌های وازاکتیو و سایر واسطه‌ها از ماستسل‌ها، سپس فراخوانی سلول‌های التهابی باقی، التهاب	اتساع عرقوقی، ادم، برونشی (انواع آتوپیک) تولید موکوس، آسیب	آنافیلاکسی، آلرژی‌ها، آسم
افزایش حساسیت با واسطه آنتی‌بادی (نوع II)	تولید IgG و IgM ← اتصال به آنتی‌ژن روی بافت یا سلول هدف ← فاگوسیتوز یا لیز سلول هدف با واسطه کمپلمان فعال شده یا گیرنده‌های Fc، فراخوانی لکوستیها	آنمی همولیتیک خودایمن، سندرم گودپاسچر التهاب؛ در بعضی بیماری‌ها، اختلال عملکردی بدون آسیب سلول یا بافت	فاگوسیتوز و لیز سلول‌ها؛ التهاب؛ در بعضی بیماری‌ها، اختلال عملکردی بدون آسیب
افزایش حساسیت با واسطه کمپلکس ایمنی (نوع III)	رسوب کمپلکس آنتی‌ژن - آنتی‌بادی ← فعال شدن کمپلمان ← فراخوانی لکوستیها به وسیله محصولات کمپلمان و گیرنده‌های Fc رهاسازی آنزیم‌ها و سایر مولکول‌های توکسیک	لوبوس اریتماتوی نکروز (نکروز گلومروولونفریت، بیماری سرم، واکنش آرتوس	التهاب، واکسولیت نکروز (نکروز گلومروولونفریت، سرم، واکنش آرتوس
افزایش حساسیت با واسطه سلول (نوع IV)	لنفوسیت‌های T فعال ← (1) رهاشدن سایتوکاین‌ها، التهاب و فعال شدن ماکروفازهای، (2) سیتوکوکسیستیتا با واسطه سلول T	ارتشاج سلولی دور عرقوق، درماتیت تماسی، مولتیپل ادم، تشکیل گرانولوم، تخریب سلول توبرکلوز	درماتیت تماسی، مولتیپل ادم، تشکیل گرانولوم، توبرکلوز

۱۰: ایمونوگلوبولین

وضعیت افزایش تمایل به واکنش‌های حساسیت فوری آتوپی نام دارد. این افراد سطح بالای IgE و تعداد  $T_{H2}$  بیشتری دارند. ژن‌های دخیل در آتوپی شامل HLA و سایتوکاین‌های  $T_{H2}$  هستند. همچنین بخشی از گیرنده ADAM33 FcεR1 و  $T_{H2}$  نیز نقش دارند. (B) فاکتورهای محیطی مستعد کننده آلرژی هستند. مثل گرده‌های محیط و عفونت‌های ویروسی و عفونت‌های باکتریایی پوست. (C) محرک‌های غیرآنتی‌ژنیک مثل سرما و گرما عامل ۲۰ تا ۳۰٪ موارد افزایش حساسیت هستند. در اینجا سلول‌های  $T_{H2}$  و IgE دخالت ندارند. احتمالاً ماستسل‌ها به طور غیرطبیعی حساس شده‌اند.

## فرضیه بعد اشتباه

مواجهه با عفونت‌ها و میکروب‌ها در دوران کودکی سیستم ایمنی را برای مهار پاسخهای آلرژیک آموزش می‌دهد. بنابراین امروزه بهداشتی بودن بیش از حد کودکان باعث ایجاد آلرژی در

تولید کینین و شکستن اجزای کمپلمان می‌شوند.

(B) **واسطه‌های لیپیدی تازه سنتز شده**

ماستسل‌ها پروستاگلندین و لکوتین ترشح می‌کنند.

- پروستاگلندین  $D_2$  فراوان‌ترین واسطه از مسیر سیکلواکسیژنаз در ماستسل‌ها است که باعث اسپاسم مجاري تنفسی و افزایش موکوس می‌گردد.- لکوتین  $C4$  و  $D4$  قوی‌ترین عوامل ایجادکننده اسپاسم و منقبض کننده عروق هستند.-  $LTB4$  هم نقش کموتاکتیک برای نوتروفیل‌ها و اوزینوفیل‌ها و مونوکیت‌ها دارد.

(C) سایتوکاین‌ها مثل TNF و کمکاین‌ها و IL-4 و IL-5 که باعث واکنش فاز تأخیری می‌گردند.

**نکته مهم:** نقش ماستسل‌ها و  $T_{H2}$  در حالت طبیعی در بدن دفاع در برابر انگل‌ها و کرم‌ها و برخی باکتری‌ها است.

## عمل ایجاد آلرژی

(A) عامل تعیین کننده ایجاد حساسیت فوری ژنتیک است و

### جدول ۳-۵. بیماری‌های ناشی از افزایش حساسیت فوری

سندرم بالینی	تظاهرات بالینی و پاتولوژیک
آنافیلاکسی (ناشی از داروهای نیش زنبور، غذا)	افت فشارخون (شوک) ناشی از اتساع عروقی؛ انسداد مجاری هوایی ناشی از ادم حنجره
آسم برونشی	انسداد مجاری هوایی ناشی از افزایش فعالیت عضله صاف برونش؛ التهاب و آسیب بافتی ناشی از پاسخ فاز تأخیری
رینیت الرژیک، سینوزیت (قب یونجه)	افزایش ترشح موکوس؛ التهاب سینوس‌ها و مجاری هوایی فوقانی
آلرژی‌های غذایی	افزایش حرکات پریستالتیک ناشی از انقباض عضلات روده، که منجر به استفراغ و اسهال می‌شود

## بیماری‌های با افزایش حساسیت نوع II (با واسطه انتقی بادی)

این اختلالات توسط آنتی بادی هایی ایجاد می شوند که بر ضد آنتی زن هدف روی سطح سلول یا سایر اجزای بافتی تولید می گردند. آنتی زن مربوطه ممکن است مولکول طبیعی درونزاد از غشاء سلولی و یا ممکن است آنتی زن بروون زاد باشد.

## مکانیسم بیماری یا واسطه آنتی‌رادی

نتی بادی‌ها از طریق هدف فاگوسیتوز قرار دادن سلول و فعال کردن کمپلمان و یا تداخل در اعمال طبیعی سلول باعث بیماری هم شوند.

این آنتن‌های تماشی بالا جهت اتصال دارند و قادر به  
فعال کردن کمیلیمان و اتصال به گیرنده FC هستند.

۱- اپسونیزاسیون و فاگو سیتوز. وقتی سلول های در حال گردش مثل اریتروسیت ها و پلاکت ها توسط اتو آنتی بادی ها یوشوانده شوند مورد هدف فاگو سیت ها قرار می گیرند. این فاگو سیت ها گیرنده برای انتهای Fc آنتی بادی IgG و C3 کمپلمن دارند که اپسونیزاسیون انجام می دهند. سلول های بیسونیز شده در طحال حذف می شوند.

تخريب با واسطه آنتی بادی در بیماری های زیر رخ می دهد:

#### (A) واکنش انتقال خون ناسازگار

(B) بیماری همولیتیک نوزادی که IgG مادر موجب تخریب

بزرگسالی می‌گردد. این مسأله عامل افزایش آلرژی در کشورهای توسعه یافته است.

تظاهرات آسیب‌شناسی

۱) پاسخ فوری که توسط گراؤنل های ماستسل ها و واسطه های لیبیدی ایجاد شده و با اتساع عروقی و نشت عروقی و اسپاسم عضلات صاف مشخص می شود که ظرف ۵ تا ۳۰ دقیقه شروع شده و ظرف ۱ ساعت فروکش می کند.

۲) واکنش تأخیری ثانویه توسط سایتوکاین‌ها ایجاد می‌شود که ۸ ساعت بعد شروع شده و تا چند روز تداوم می‌یابد و با التهاب و تحریب بافتی مشخص می‌گردد.

- سلول‌های اصلی در این فاز تأخیری  $T_{H2}$  و نوتروفیل‌ها ائوزینوفیلا ها هستند.

- نوتروفیل‌ها توسط کموکاین‌ها فراخوانی می‌شوند و باعث لتهاب و تخریب بافتی می‌شوند.

– اوزینوفیل‌ها توسط افوتاکسین فراخوانی می‌شوند و بروتین MBP و پروتین کاتیونیک اوزینوفیل را ترشح می‌کنند که برای سلول‌های اپی‌تیال سممی است.

- همچنین اوزینوفیل‌ها LTC4 و فاکتور فعال کننده بلاکت (PAF) را تولید می‌کنند. سلول‌های TH2 نیز واکنش را شدید می‌کنند و باعث آسیب اپی‌تیالی می‌شوند.

تظاهرات پالینی

راکنش افزایش حساسیت فوری ممکن است موضعی یا سیستمیک باشد.

نوع تماس با آنتیژن ماهیت واکنش را تعیین می‌کند. مواجهه با آنتیژن‌های پروتئینی مثل سم زنبور یا داروهایی مثل پنی‌سیلین باعث آنافیلاکسی سیستمیک می‌گردد و در عرض چند دقیقه خارش و کهیز و اریتم رخ می‌دهد و بلافصله ختلال تنفسی آغاز می‌شود که به دلیل انقباض مجاری تنفسی ادام حنجره و ترشح موکوس است. همچنین استقراغ و کرامپ سکمی و اسهال رخ می‌دهد. در صورت عدم درمان افت شارخون و شوک آنافیلاکتیک رخ می‌دهد و بیمار می‌میرد.

واکنش‌های حساسیت موضعی زمانی است که آنتی‌دز  
حدددود به محل خاص مثل پوست یا گوارش یا ریه باشد. مثال‌ها  
سامل درماتیت آنوفیک، الرژی غذایی و تب یونجه و آسم  
ی باشند.

پاتوژن آنها سه مرحله دارد:

- تشکیل کمپلکس ایمنی که حدود ۱ هفته پس از ورود پروتئین رخ می‌دهد.
- رسوب کمپلکس ایمنی که تحت تأثیر مشخصات کمپلکس‌ها و تغییرات عروقی هستند. به طور کلی کمپلکس‌های با اندازه متوسط پاتوژنیک‌ترین کمپلکس‌ها هستند.
- اعضایی که خون در آنها فیلتر می‌شود مثل ادرار و مایع سینوویال مناطق تغییر کمپلکس‌ها هستند. بنابراین بیماری کمپلکس ایمنی عمدتاً گلومرول‌ها و مفاصل را درگیر می‌کند.
- التهاب بافتی. رسوب کمپلکس ایمنی باعث فعال شدن کمپلمان و درگیری گیرنده Fc لکوسیت‌ها می‌شود. معمولاً آنچه بازی از نوع IgG یا IgM است.
- صرف کمپلمان باعث کاهش سطح C3 می‌شود که به عنوان نشانگر قابل استفاده است.
- این مرحله حدود ۱۰ روز پس از تجویز آنچه رخ می‌دهد و تظاهرات آن تب و کهیر و درد مفاصل و بزرگی غدد لنفاوی و پروتئنوری است.
- ضایعات حاصل در عروق واسکولیت و در کلیه گلومرولونفریت و در مفاصل آرتیت نام دارد.

### ریفت‌شناسی بیماری کمپلکس ایمنی

نمای اصلی آن واسکولیت حاد همراه با نکروز فیبرینوئید دیواره عروق و نفوذ شدید نوتروفیلی است. در میکروسکوپ الکترونی این کمپلکس‌ها به صورت رسوبات متراکم الکترونی در غشاء پایه گلومرولی هستند. در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس رسوبات گرانولار ایمونوگلوبولین و کمپلمان قابل مشاهده‌اند.

### سیر بالینی

در بیماری سرم حاد، ضایعات به دنبال تخریب کمپلکس ایمنی رفع می‌شوند.

بیماری سرم مزمون که ناشی از مواجهه مکرر با آنچه رخ است در لوپوس و بیماری‌های دیگری مثل گلومرولونفریت غشایی و واسکولیت‌ها دیده می‌شود.

### بیماری کمپلکس ایمنی موضعی (واکنش آرتیت)

واکنش آرتیت شکلی از بیماری کمپلکس ایمنی موضعی است که در آن ناحیه‌ای از نکروز بافتی در اثر واسکولیت حاد ایجاد

RBC جنین می‌شود.

(C) آنچه همولیتیک خودایمنی و آگرانولوسیتوز و ترموبوسیتوپنی خودایمنی

(D) واکنش‌های دارویی خاص که یک دارو به RBC می‌چسبد و آنتی‌بادی‌های علیه کمپلکس دارو-پروتئین تولید می‌شود.

۲ - **التهاب:** آنتی‌بادی‌های متصل به آنچه ژن سلولی سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند که کمپلمان باعث فراخوانی نوتروفیل و مونوسیت می‌شود. این التهاب مسئول آسیب بافتی در گلومرولونفریت و رد عروق پیوند اعضاء است.

۳ - **اختلال عملکرد واپسته به آنتی‌بادی:** در این واکنش آنتی‌بادی بدون ایجاد التهاب یا آسیب سلولی باعث اختلال عملکرد سلول می‌شود.

(A) در میاستنی‌گراو آنتی‌بادی ضد گیرنده استیلکولین در صفحه انتهایی حرکتی باعث مهار انتقال عصبی عضلانی و ضعف عضلانی می‌شود.

(B) در بیماری گریوز آنتی‌بادی ضد هورمون محرکه تیروئید باعث تحریک سلول‌های تیروئید می‌شود.

(C) آنتی‌بادی‌های علیه هورمون‌ها باعث خشی کردن و مهار عملکرد این مولکول‌ها شوند.

### بیماری‌های با واسطه کمپلکس ایمنی (نوع III)

(A) کمپلکس آنچه ژن - آنتی‌بادی در گردش خون در عروق خونی رسوب کرده و باعث فعالیت کمپلمان و التهاب حاد می‌شود.

(B) ممکن است کمپلکس‌ها علیه آنچه ژن‌های از قبل کاشته شده تشکیل گرددند (کمپلکس ایمنی درجا)

آنچه ژن‌ها در این کمپلکس ۲ نووند.

- بروز زاد مثل پروتئین خارجی تزریق شده یا میکروب‌ها - درونزاد مثل خودایمنی علیه آنچه ژن‌های خود فرد

بیماری‌های نوع III اغلب کلیه‌ها (گلومرولونفریت) و مفاصل (آرتیت) و عروق کوچک (واسکولیت) ایجاد می‌کنند چرا که مناطق شایع رسوب کمپلکس ایمنی این مناطق هستند.

### بیماری کمپلکس ایمنی سیستمیک

بیماری سرم حاد سر دسته این بیماری‌ها است و در افرادی که آنتی‌بادی‌های گونه‌های دیگر دریافت کنند (مثل گلوبولین اسی بیضه تیموسیت در پیوند اعضاء) دیده می‌شود.

جدول ۵-۴. مثال‌هایی بیماری‌های با واسطه آنتی‌بادی (افزایش حساسیت نوع II)

بیماری	آنتی‌ژن هدف	مکانیسم‌های بیماری	تیزهای بیماری	آسیب‌شناسی	تیزهای بیماری
آنمی همولیتیک خودایمن	پروتئین‌های غشای سلول گلوبول قرمز	اپسونیزه و فاکوسیتیز گلوبول‌های همولیز، آنمی	آنمی همولیتیک خودایمن		
پورپورای ترومبوسیتوپنیک خودایمن	پروتئین‌های غشای پلاکت (GpIIb:IIIa) ایتتگرین	اپسونیزه و فاکوسیتیز پلاکت‌ها خونریزی	پورپورای ترومبوسیتوپنیک خودایمن		
پمفیگوس ولگاریس	پروتئین‌های اتصالات بین سلولی در سلول‌های اپیدرم (دسموگلین‌ها)	فعال شدن پروتازها با واسطه وزیکول‌های پوستی (تاول)	آنمی بادی، اختلال اتصالات بین سلولی		
واسکولیت ناشی از ANCA	پروتئین‌های گرانول نوتروفیل، دگرانولاسیون نوتروفیل و التهاب واسکولیت	آنمی بادی پوستی (تاول)	دگرانولاسیون نوتروفیل و التهاب واسکولیت		
سندرم گودپاسچر	پروتئین در غشاهای پایه گلومرول‌های کلیوی و آلوئول‌های ریوی	التهاب با واسطه کمپلمان و Fc گیرنده	التهاب با واسطه کمپلمان و نفrit، خونریزی ریوی		
تب روماتیسمی حاد	آنمی بادی دیواره سلولی استرپتوكوکی؛ واکنش‌های متقاطع آنتی‌بادی با آنتی‌ژن میوکارد	التهاب، فعال شدن ماکروفاز میوکارڈ	آنمی بادی مهاری کنند، اتصال استیل کولین، رسپتورها دچار تنظیم کاوشی می‌شوند		
میاستنی گراویس	رسپتور استیل کولین	آنتی‌ژن میوکارد	آنتی‌بادی مهاری کنند، اتصال استیل کولین، رسپتورها دچار تنظیم کاوشی می‌شوند		
بیماری گریوز (هیپر‌تیروئیدیسم)	رسپتور TSH	تحریر گیرنده‌های TSH با واسطه آنتی‌بادی	حریق گیرنده‌های TSH با هیپر‌تیروئیدیسم		
آنمی بدخیم	فاکتور درونزاد سلول‌های جداری کاهش جذب ویتامین B12	خنثی‌سازی فاکتور درونزاد، اریتروبوئز غیرطبیعی، آنمی معدی (پریتال)	آنمی بادی سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل؛ TSH، هورمون محرک تیروئید		

ANCA، آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل؛ TSH، هورمون محرک تیروئید

### A) التهاب با واسطه $T CD4^+$

سر دسته آنها واکنش افزایش حساسیت تأخیری (DTH) است که یک واکنش باقی به آنتی‌ژن‌هایی است که به افراد ایمن تجویز می‌شود. آنتی‌ژن تجویز شده باعث واکنش جلدی قابل شناسایی در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت می‌شود.

سلول‌های  $T_{H1}$  عمدتاً ایترفرون گاما ترشح می‌کنند که مسئول عمدتاً تظاهرات DTH است. ماکروفازهای فعال شده توسط ایترفرون گاما، میکروب‌ها را نابود می‌کنند و بافت را

می‌شود. کمپلکس‌های ایمنی در محل تزریق آنتی‌ژن ایجاد شده و باعث التهاب می‌شوند. ضایعه آرتوس در عرض چند ساعت ایجاد شده و ۴ تا ۱۰ ساعت بعد به اوج می‌رسد و محل تزریق دچار ادم و خونریزی و زخم می‌شود.

### بیماری‌های با واسطه سلول آ (نوع IV)

در این بیماری‌ها واکنش به عوامل شیمیایی و میکروب‌ها توسط سلول‌های T ایجاد می‌شود. این واکنش‌ها دو گروهند:

هدف بیان کننده آنتی‌ژن را می‌کشند و باعث تخریب بافتی می‌شوند. سلول‌های T مولکول‌های MHC کلاس I را شناسایی می‌کنند و باعث کشتن سلول می‌شوند. مثال‌های بالینی عبارتند از:

- دیابت نوع ۱
- رد پیوند
- هپاتیت ویروسی

همچنین سلول‌های CD8<sup>+</sup> T سایتوکاین‌های مخصوص مانند γ-IFN تولید می‌کنند که در واکنش‌های التهابی به دنبال عفونت ویروسی و حساسیت‌ها دخیل هستند.

### بیماری‌های خودایمنی

این بیماری‌ها ۱ تا ۲٪ جمعیت را درگیر می‌کند. در این بیماری‌ها اتوآنتی‌بادی‌های با فعالیت بالا کشف شده است. همچنین فعالیت سلول‌های T خود واکنش دهنده دیده شده است.

این بیماری‌ها ممکن است اختصاصی عضو باشند مثل تیروئید یا کلیه، یا اینکه سیستمیک و علیه اعضای متعدد باشند که اساساً بافت همبند و عروق خونی را درگیر می‌کنند و بنابراین بیماری کلژن واسکولر یا بیماری بافت همبند نیز نام دارند.

### مفهوم تحمل ایمنی

تحمل ایمنی فقدان پاسخ ایمنی به یک آنتی‌ژن به دنبال تماس لنفوسيت اختصاصی با آن آنتی‌ژن است. در واقع تحمل خودی به معنای فقدان پاسخ ایمنی در برابر بافت‌های خودی است.

در جریان تکامل ایمنی ممکن است گیرنده‌هایی روی لنفوسيت‌های B و T ایجاد شوند که تمایل پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن‌های خودی را داشته باشند. این لنفوسيت‌ها باید به روش‌های خاص توسط سیستم ایمنی حذف شوند تا واکنش ایمنی خودی ایجاد نشود.

این مکانیسم‌ها عبارتند از: تحمل مرکزی و تحمل محیطی.

### ۱- تحمل مرکزی

مکانیسم آن حذف آپوپتوتیک لنفوسيت‌های B و T خودواکنشگر در طی بلوغ در اعضای لنفاوی مرکزی (تیموس و مغز استخوان) است.

در تیموس آنتی‌ژن‌های پروتئینی خودی توسط سلول‌های ارائه کننده آنتی‌ژن ارائه می‌شوند و سلول‌های T که با این

تخریب می‌کنند، سلول‌های TH17 نیز سایتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که نوتروفیل و مونوپلیت را فرا می‌خوانند.

### مثال‌های بالینی:

۱- مثال کلاسیک DTH واکنش توبرکولین است که تست جلدی PPD نام دارد. در این بیماری پروتئین داخل جلدی خالص PPD که حاوی آنتی‌ژن مایکروبکتریوم توبرکولوز است به داخل جلد تزریق می‌شود. در افرادی که قبلاً مواجهه داشته‌اند در محل تزریق قرمزی و تورم در ۸ تا ۱۲ ساعت آغاز شده و ظرف ۲۴ تا ۷۲ ساعت به اوج می‌رسد و سپس فروکش می‌کند. در DTH تجمع سلول‌های تک‌هسته‌ای شامل CD4<sup>+</sup> T و ماکروفاکتازها در اطراف ونول‌ها دیده می‌شود که یک حلقه پری‌واسکولر تشکیل می‌دهند.

۲- واکنش DTH طولانی علیه میکروب‌های پایدار التهاب گرانولوماتوز نام دارد. ارتشاح اطراف عروقی ظرف ۲ تا ۳ هفته تبدیل به ارتشاح ماکروفاکتازی می‌شود. این ماکروفاکتازها بزرگ و مسطح و پهن و اوزینوفیلیک می‌شوند که سلول اپی‌تیلیوئید نام دارند.

این سلول‌های اپی‌تیلیوئید تحت تأثیر ایترافرون گاما به هم پیوسته و سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای تشکیل می‌دهند. تجمع سلول‌های اپی‌تیلیوئید که توسط حلقه‌ای از لنفوسيت‌ها فراگرفته شوند گرانولوم نام دارد. در واقع گرانولوم التهاب مزمن با واسطه TH1 و ماکروفاکتازها است.

گرانولوم‌های قدیمی حاشیه‌ای از فیبروبلاست‌ها و بافت همبند دارند.

۳- گرانولوم‌ها در عفونت‌های کرمی مثل شیستوزوما دارای اوزینوفیل نیز هستند و سلول‌های TH2 دخالت دارند.

۴- درماتیت تماسی که توسط آسیب با سم پیچک سمی یا بلوط سمی ایجاد شده و به سمت درماتیت وزیکولر پیش می‌رود. در اینجا ماده شیمیایی به پروتئین‌های خودی متصل و ساختار را تغییر می‌دهد و پیتیدهای مشتق از آنها توسط سلول‌های T شناسایی می‌شوند و واکنش را القا می‌کنند.

۵- واکنش‌های دارویی هم مکانیسم مشابه دارند و باعث راش جلدی می‌شوند.

۶- بیماری‌های خودایمنی می‌باشد آرتربیت روماتوئید و اسکلروز مولتیپل و بیماری التهابی روده.

### (B) سیتوکوسیتیه با واسطه T CD8<sup>+</sup>

در اینجا سلول‌های سیتوکوسیک لنفوسيتی، سلول‌های

۱۰ - تأمل میکنی

چندین مکانیسم در خاموش کردن محیطی سلول های B و T خود را کنسرگر دخیل هستند.

(A) آنرژی که به معنای غیرفعالسازی لنفوسيت‌ها در اثر روبرو شدن با آنتیژن‌ها است. علت آنرژی عدم بیان مولکول‌های کمکی مثل مولکول‌های B7 روی سلول‌های ارائه‌کننده آنتیژن و یا فعال شدن گیرنده مهاری روی سلول T است.

(B) سرکوب توسط سلول T تنظیم کننده سلول T تنظیمی در تیموس ایجاد شده و سطح بالای از CD25 و زنجیره افآگیرنده-2 IL-2 فاکتور رونویسی به نام FoxP3 را بیان می کند. هم IL-2 و هم FoxP3 برای تکامل و حفظ سلول های T تنظیم موردنیازند.

**نکته مهم:** جهش در FoxP3 باعث خودایمنی می‌شود و بیماری خودایمنی سیستمیک به نام IPEX (اختلال ایمنی، پلی‌اندوکرینوپاتی، انترپویاتی، و استهه به X) ایجاد می‌گردد.

آنچه زن‌ها واکنش دهند دچار آپوپتوز می‌شوند که این فرآیند گزینش یا حذف منفی نام دارد.

پروتئین AIRE (تنظیم کننده خودایمنی) باعث بیان آتنی ژن های خودی در تیموس شده و باعث حذف سلول های T خودواکنشگر می گردد. جهش در این ژن AIRE باعث پایاندگری بینوپاتی خودایمنی می شود. سلول های B هم در مغز استخوان به همین روش حذف می شوند.

**نکته مهم:** برخی از سلول‌های T خودواکنشگر حذف نمی‌شوند و زنده مانده و تبدیل به سلول‌های T تنظیم کننده می‌شوند. بعضی از سلول‌های B خودواکنشگر هم حذف نشده و تحت بازآرایی دوم قرار گرفته و گیرنده‌های جدیدی بروز می‌دهند که خودواکنشگر نیستند که این فرآیند پرایزیتر، گیرنده نام دارد.

**نکته مهم:** تحمل مرکزی کامل نیست و برخی از لطفویت‌ها به سمت بافت‌های محیطی فرار می‌کنند. بنابراین آنها باید دچار تحمل محیطی شوند.

## جدول ۵-۷ بیماری‌های خودایمنی

سیستمیک	اختصاصی یک عضو
بیماری‌های با واسطه آنتی‌بادی‌ها	
آنمی همولیتیک خودایمنی	لوبوس اریتماتوی
سیستمیک	
تروموبوسیتوپنی خودایمن	
آنستیت آتروفیک خودایمنی در آنمی بدخیم	
میاستنی گراویس	
بیماری گریوز	
سندرم گودپاسچر	
بیماری‌های با واسطه سلول‌های T	
آرتیریت روماتوئید	دیابت شیرین تیپ ۱
اسکلاروز سیستمیک	مالتیپل اسکلاروزیس
+ (اسکلرودرما)	
+ سندرم شوگرن	
بیماری‌هایی که خودایمن فرض می‌شوند	
بیماری‌های التهابی روده (بیماری کرون، کولیت اولسراتیو)	++
+ سیروز صفاروی اولیه	+
+ هپاتیت خودایمن (فعال مزمن)	

\* در این اختلالات نقش سلول‌های T نشان داده شده است ولی

آنستی‌بادی‌ها هم ممکن است در آسیب بافتی دخیل باشند.

+ اساس خودایمنی برای این اختلالات مورد شک است ولی مدارک

حمایت‌کننده قدرتمند نیستند.

+ این اختلالات ممکن است ناشی از پاسخ‌های ایمنی بیش از حد به

میکروب‌های فلور طبیعی روده‌ای با خودایمنی یا ترکیبی از هر دو باشد.

عرضه کننده آنتی‌ژن متصل شده و آنها را غیرفعال می‌کند.

(C) حذف توسط آپوپتوز

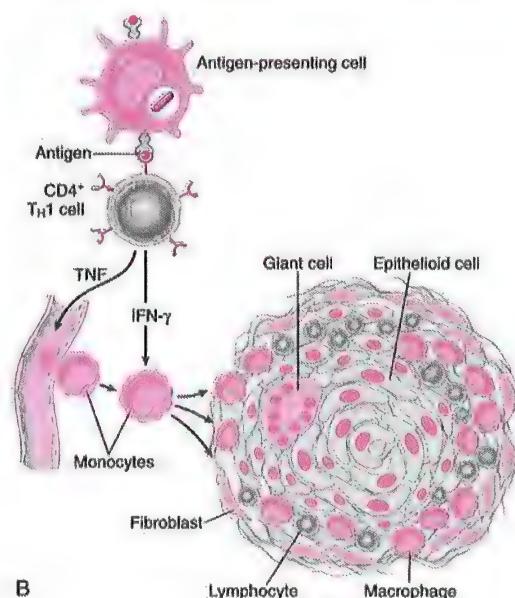
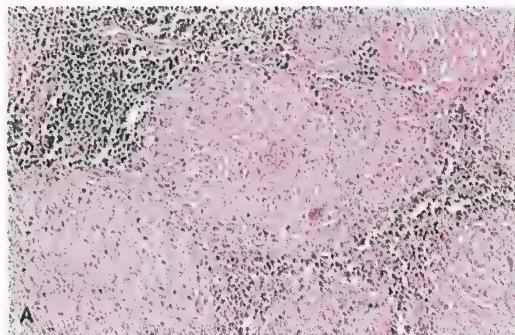
سلول‌های T که آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی کنند حذف می‌شوند.

اگر سلول‌های T آنتی‌ژن خودی را شناسایی کنند یک عضو پیش‌آپوپتوزی از خانواده Bcl2 به نام Bim فعال می‌شود که

آپوپتوز را از مسیر میتوکندری فعال می‌کند.

mekanیسم دیگر هم با دخالت گیرنده Fas است که توسط

لیگاند Fas فعال می‌شود و باعث القای آپوپتوز می‌گردد.



شکل ۵-۹. التهاب گرانولوماتوز. (A) مقطعی از گره لنفی گرانولوم‌های متعددی را نشان می‌دهد که هر کدام از تجمع سلول‌های اپی‌تی‌لیوئید تشکیل شده‌اند که توسط لنفوسیت‌ها احاطه می‌شوند. این گرانولوم در مرکز چندین سلول‌های غول آسای چند هسته‌ای را نشان می‌دهد. (B) حاوادثی که تبدیل به تشکیل گرانولوم در واکنش‌های افزایش حساسیت تیپ IV می‌شوند نقش سیتوکین‌های  $Th1$  را نشان می‌دهند. در برخی از بیماری‌های گرانولوماتوز ( $Macrophage$  مانند شیستوزومیاز) سلول‌های  $Th2$  نیز در ایجاد ضایعات مشارکت می‌کنند، نقش سلول‌های  $Th17$  در تشکیل گرانولوم ثابت نشده است.

فعالیت مهاری سلول‌های T تنظیم کننده توسط IL-10 و TGF- $\beta$  اعمال می‌شود. همچنین سلول‌های T تنظیمی CTLA4 بیان می‌کنند که به مولکول‌های B7 روی سلول‌های

جدول ۵-۸. ارتباط آلل‌های HLA و بیماری‌های التهابی

بیماری	آلل	HLA	نسبت شانس +
آرتریت روماتوئید (آنتی‌یادی ضد CCP مثبت <sup>+</sup> )	آلل DRB1 <sup>+++</sup> , A SE	DRB1	۴
دیابت شیرین نوع ۱	آل‌های DRB1, ۲ SE	DRB1	۱۲
دیابت شیرین نوع ۱	هایپولوتیپ ۰۳۰۱-DQA1* ۰۵۰۱-DQB1*۰۲۰۱	DRB1*0301-DQA1* 0501-DQB1*0201	۴
لوبوس اریتماتوئی سیستمیک	هایپولوتیپ ۰۴۰۱-DQA1* ۰۳۰۱-DQB1*۰۳۰۲	DRB1*0401-DQA1* 0301-DQB1*0302	۸
مالتیپل اسکلروزیس	هایپولوتیپ هتروزیگوت‌ها DRB1*0301/0401	DRB1*0301/0401	۳۵
اسپوندیلیت انکیلوزان	DRB1*1501	B*2702 (B*2705)	۱۰۰-۲۰۰
بیماری سلیاک	DRB1*0301	هایپولوتیپ ۰۵۰۱-DQB1*۰۲۰۱	۷

\* نسبت شانس عبارت است از میزان تقریبی افزایش خطر یک بیماری در ارتباط با به ارث بردن آلل‌های HLA خاص.  
+++ SE به اپی‌توب مشترکی اطلاق می‌شود، زیرا آلل‌های حساسیت در یک بخش پروتئین DRB1 (موقعیت ۷۰-۷۴) قرار دارند. این پروتئین HLA-DR محسول زنجیره  $\beta$  مولکول است.

جدول ۵-۹. انواع گونه‌های ژن غیر HLA انتخابی مرتبه با بیماری‌های خودایمنی

بیماری	ژن فرضی در گیر*	ژن‌های دخیل در تنظیم ایمنی	عملکرد پیشه‌هادی پروتئین کشیده و نقش جهش / پلی‌مورفیسم در بیماری
PTPN22	RA, TID, IBD	روتین تیروزین فسفاتاز ممکن است پیامرسانی لنفوسیت‌ها را تحت تأثیر قرار دهد و انتخاب منفی یا فعال شدن سلول‌های T خوداکنشگر را دچار تغییر کند.	پروتئین تیروزین فسفاتاز ممکن است پیامرسانی لنفوسیت‌ها را تحت تأثیر قرار دهد و انتخاب منفی یا فعال شدن سلول‌های T خوداکنشگر را دچار تغییر کند.
IL23R	IBD, pPS, AS	رسپتور برای سیتوکاین IL-23 T <sub>H</sub> 17 ایفا کننده؛ ممکن است تمايز سلول‌های T <sub>H</sub> 17 را به سلول‌های اجرایی T <sub>H</sub> 17 پاتوژن را تغییر دهد.	رسپتور برای سیتوکاین IL-23 T <sub>H</sub> 17 ایفا کننده؛ ممکن است تمايز سلول‌های T <sub>H</sub> 17 را به سلول‌های اجرایی T <sub>H</sub> 17 پاتوژن را تغییر دهد.
CTLA4	TID و RA	پاسخ‌های سلول T را مهار می‌کند از طریق خاتمه فعال شدن آن و فعالیت سلول‌های T تنظیمی را القا می‌کنند؛ ممکن است با تحمل خودی تداخل کند.	پاسخ‌های سلول T را مهار می‌کند از طریق خاتمه فعال شدن آن و فعالیت سلول‌های T تنظیمی را القا می‌کنند؛ ممکن است با تحمل خودی تداخل کند.
IL2RA	MS و TID	زنجیره $\alpha$ رسپتور IL-2 که یک فاکتور رشد و بقا برای سلول‌های T تنظیمی و فعال شده می‌باشد؛ ممکن است تکامل سلول‌های اجرایی و/ یا تنظیم پاسخ‌های ایمنی تأثیر بگذارد.	زنجیره $\alpha$ رسپتور IL-2 که یک فاکتور رشد و بقا برای سلول‌های T تنظیمی و فعال شده می‌باشد؛ ممکن است تکامل سلول‌های اجرایی و/ یا تنظیم پاسخ‌های ایمنی تأثیر بگذارد.

ژن‌های دخیل در پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها

IBD	NOD2	حسگر سیتوپلاسمی باکتری‌ها که در سلول پانت و دیگر سلول‌های اپی‌تیال روده بیان می‌شوند؛ ممکن است مقاومت به باکتری‌های همزیست روده را کنترل کنند.
ATG16	IBD	دخیل در اتوفازی؛ نقش احتمالی در دفاع علیه میکروب‌ها و حفظ عملکرد سد اپی‌تیالی
IRF5 و IFI1H1	SLE	نقش در تولید ایترنفرون نوع ۱، IFN در پاتوژن SLE دخیل است (متن را مشاهده کنید)

AS: اسپوندیلیت انکیلوزان، IBD: بیماری التهابی روده، IFN: ایترنفرون، MS: اینترفرون، PS: مولتیپل اسکلروز، RA: آرتریت روماتوئید، SLE: لوبوس اریتماتوئی سیستمیک، TID: دیابت نوع ۱.

که بر اثر واکنش متقاطع با آنتی‌ژن استرپتوکوک رخ می‌دهد.  
۳- میکروبیوم گوارشی (تجمع باکتری‌های هم‌زیست در دستگاه گوارش) نسبت تعداد سلول‌های T اجرای و تنظیمی را تغییر می‌دهند.

**نکته مهم:** عفونت‌ها می‌توانند به طور معکوس در برابر برخی بیماری‌ها محافظت ایجاد کنند مثل دیابت نوع ۱ و مالتیپل اسکلرولز و بیماری کرون.

### C) عوامل محیطی

مثلاً اشعه UV باعث مرگ سلول شده و آنتی‌ژن هسته‌ای را در معرض مواجهه قرار دهد و باعث تحریک خودایمنی در لوپوس شود. بنابراین لوپوس با نور خورشید تحریک می‌شود. سیگارکشیدن نیز فاکتور خطر آرتربیت روماتوئید است.

### D) سوگیری جنسی در خودایمنی

بسیاری از این بیماری‌ها در زنان شایع‌تر هستند.  
**نکته مهم:** ایجاد یک پاسخ ایمنی باعث می‌شود که اپی‌توب‌های خودی بیشتر بارز شوند و بنابراین حمله خودایمنی با واسطه سلول T تشید شود. این فرایند گسترش اپی‌توب نام دارد و بر اثر آن پاسخ ایمنی به اپی‌توب‌هایی که قبلاً شناسایی نشده‌اند گسترش می‌یابد.

### لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)

SLE بیماری خودایمنی چندسیستمی است که با تولید انواع مختلف آتوآنتی‌بادی‌ها به ویژه آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای مشخص می‌شود (ANA) و آسیب آن ناشی از رسوب کمپلکس ایمنی و اتصال آنتی‌بادی‌ها به سلول‌های بافت‌های مختلف است. تمام ارگان‌ها می‌توانند درگیر شوند اما آسیب به پوست و مفاصل و کلیه و غشاء‌های سروزی بارزتر است.

- شیوع ۴۰۰ نفر در ۱۰۰,۰۰۰ نفر است.

- SLE معمولاً در سینین ۲۰ تا ۳۰ سالگی شروع می‌شود.  
- نسبت ابتلای زنان به مردان ۹ به ۱ در دوره سنی تولید می‌محل (۱۷ تا ۵۵ سالگی) است ولی در کودکی یا پس از ۶۵ سالگی نسبت ابتلای زنان به مردان ۲ به ۱ است. این بیماری در سیاهپوستان ۲ تا ۳ برابر شایع‌تر از سفیدپوستان است.

### طیف اتوآنتی‌بادی‌ها در SLE

شاهزاده‌ای SLE تولید اتوآنتی‌بادی‌هاست.

**نکته مهم:** جهش Fas مسئول بیماری سندروم **لوفپرولیفراطیو خودایمنی (ALPS)** می‌باشد.

(D) برخی آنتی‌ژن‌ها از سیستم ایمنی مخفی هستند و فقط اگر به داخل خون آزاد شوند باعث تحریک ایمنی می‌شوند مثلاً آنتی‌ژن‌های چشم و مغز و بیضه در حالت طبیعی جدا از سیستم ایمنی هستند. اگر متعاقب تروما یا عفونت این آنتی‌ژن‌ها به خون آزاد شوند باعث التهاب بافتی می‌شوند. مثال این حالت یووئیت و اورکیت پس از ضربه است.

### مکانیسم‌های خودایمنی

شکست در تحمل ایمنی خودی باعث بیماری خودایمنی می‌شود.

علت شکست خودایمنی ترکیبی از ژن‌های مستعدکننده و عوامل محیطی مثل عفونت‌ها یا آسیب بافتی است.

### A) عوامل ژنتیک در خودایمنی

۱- بیماری‌های خودایمنی در یک خانواده تکرار می‌شوند و میزان بروز در دوقلوهای تک‌تخته‌کمی بیشتر است.

۲- بیماری‌های خودایمنی با جایگاه‌های خاص HLA در ارتباطند.

فراآونی ایجاد بیماری در فرد دارای آل خاص HLA در مقایسه با فردی که آن آل را ندارد نسبت شانس (odds ratio) یا خطر نسبی (relative risk) نام دارد.

- خطر نسبی آرتربیت روماتوئید با HLA-DR4 سه برابر است.

- خطر نسبی اسپوندیلیت آنکیلوزان با HLA-B27 ۱۰۰ برابر است.

- ۳- پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی مرتبط با خودایمنی شناسایی شده‌اند.

### B) نقش عفونت‌ها

۱- عفونت میکروبی با ایجاد التهاب و نکروز بافتی بیان مولکول‌های محرک کمکی را روی سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن تحریک می‌کنند، بنابراین شکست در تحمل سلول T رخ می‌دهد.

۲- برخی ویروس‌ها و میکروب‌های دیگر دارای اپی‌توب‌های هستند که با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع دارند. این پدیده تقلید مولکولی نام دارد. مثال آن بیماری روماتیسمی قلب است

## جدول ۵-۱۰. معیارهای تجدید نظر شده طبقه‌بندی لوپوس اریتماتوی سیستمیک

معیار	تعریف
معیارهای بالینی	
لوپوس جلدی حاد	راش ناحیه گونه (اریتم ثابت، صاف یا برجسته، بر روی برجستگی گونه)، افزایش حساسیت به نور
لوپوس جلدی مزمن	راش دیسکوئید: لکه‌های برجسته اریتماتوز؛ پوسته‌های کراتوتیک چسبیده و انسداد دهانه فولیکول مو
آلوپسی بدون تشکیل اسکار	نازک شدن منشر، شکنندگی مو در غیاب دلایل دیگر
زخم‌های دهانی یا بینی	زخم‌های معمولاً بدون درد دهان یا نازوفارنکس
بیماری مفصل	سینوویت غیراروز یو در گیرکننده ۲، تعداد بیشتری مفاصل محیطی که با تورم یا تجمع مایع مشخص می‌شود
سروزیت	پالوریت (درد پالوریتی یا مالش یا شواهدی از افیوزن چنپ)، پریکاردیت
اختلال کلیوی	پروتئینوری مادوم بیش از $5\text{g}/\text{۲۴h}$ یا کست‌های گلوبول قرمز
اختلال عصبی	تشنج، سایکوز، میلیت یا نوروپاتی در غیاب عوامل دارویی یا سایر عوامل
آنمی همولیتیک	آنمی همولیتیک
لوكوبنی یا لنفوپنی	لکوبنی کمتر از $4\text{ }\times 10^9 \text{ cell/mm}^3$ ( $4\text{ }\times 10^9 \text{ cell/L}$ ) در دو بار یا بیشتر، یا لنفوپنی کمتر از $1/5\text{ }\times 10^9 \text{ cells/L}$ ( $1/5\text{ }\times 10^9 \text{ cells/mm}^3$ ) در دو بار یا بیشتر
تروموبوسیتوپنی	تروموبوسیتوپنی کمتر از $100\text{ }\times 10^9 \text{ cells/mm}^3$ ( $100\text{ }\times 10^9 \text{ cells/L}$ ) در غیاب عوامل دارویی و سایر شرایط
معیارهای ایمنولوژیک	
آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (ANA)	تیتر غیرطبیعی آنتی‌بادی ضد هسته‌ای توسط ایمنوفلورسنت
آنتی‌بادی ضد dsDNA	تیتر غیرطبیعی
آنتی‌بادی ضد Sm	حضور آنتی‌بادی علیه آنتی‌زن هسته‌ای Sm
آنتی‌بادی ضد فسفولیپید	یافته مثبت آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید براساس ۱) سطح سرمی غیرطبیعی آنتی‌بادی‌های آنتی‌بادی IgG یا IgM ضد کاردیولیپین
کپلمان انذک	۲) تست مثبت برای ضد انقاد لوپوس با استفاده از تست استاندارد یا ۳) یک تست سرولوژیک مثبت کاذب برای سیفیلیس که حداقل به مدت ۶ ماه مثبت باید شود و توسط تست منفی جذب آنتی‌بادی ترپونمال فلورسنت یا تست عدم تحرک منفی <i>Treponema pallidum</i> تأیید می‌شود
تست کومبیس مستقیم	ارزیابی آنتی‌بادی ضد گلوبول قرمز، در غیاب شواهد بالینی آنمی همولیتیک
* یک بیمار در صورتی به عنوان SLE طبقه‌بندی می‌شود که ۳ معیار از معیارهای بالینی و ایمنولوژیک را در هر زمان دارا باشد (نه لزوماً به صورت همزمان، که حداقل یک معیار بالینی و یک معیار ایمنولوژیک باید وجود داشته باشد).	

۱- رنگ‌آمیزی **یکنواخت یا منتشر** که نشانه آنتی‌بادی علیه کروماتین یا هیستون یا DNA دورشته‌ای است.

۲- **حلقه‌ای یا محیطی** نشانه آنتی‌بادی علیه DNA دورشته‌ای و یا گاهی علیه پروتئین‌های پوشش هسته‌ای است.

۳- **الگوی ساترنو مری** ضد ساترنو مرها است و در بیماری اسکلرroz سیستمیک دیده می‌شود.

۴ گروه اتوآنتی‌بادی تولید می‌شود. ۱) ضد DNA (۲) ضد هیستون، ۳) ضد پروتئین‌های غیرهیستونی منصل به RNA (۴) ضد هستکی.

- رایج ترین روش شناسایی آنها روش ایمونوفلورسانس غیرمستقیم (IDF) است.

چندین الگوی فلورسانس هسته‌ای وجود دارد.

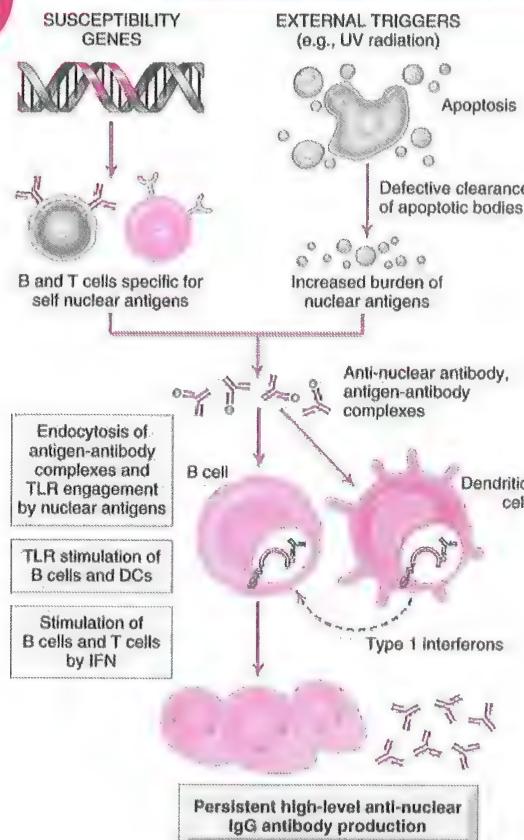
جدول ۱۱-۵. آنتی‌بادی‌هایی در بیماری‌های خودایمن سیستمیک

بیماری	آنتی‌بادی اختصاصی	آنتی‌بادی ارتباطات بیماری	مشت
لوبوس اریتماتوی	DNA دورشتهای	نفریت، اختصاصی برای SLE	۴۰-۶۰
سیستمیک (SLE)	U1-RNP		۳۰-۴۰
	آنٹی‌ژن اسپیت (Sm) (پروتئین مرکزی ذرات کوچک) RNP	اختصاصی برای SLE	۲۰-۳۰
	نوكلئوپروتئین Ro (SS-A)	انسداد قلبی مادرزادی؛ لوپوس نوزادان	۳۰-۵۰
	کمپلکس‌های پروتئین-فسفولیپید	سندروم ضد فسفولیپید (تقریباً در ۱۰٪ بیماران مبتلا به SLE)	۳۰-۴۰
	آنٹی‌ژن‌های هسته‌ای متعدد ("ANA ژنریک")	در دیگر بیماری‌های خودایمن یافت می‌شود، غیراختصاصی	۹۵-۱۰۰
اسکلروز سیستمیک	توپوایزومراز ۱	بیماری پوستی منتشر، بیماری ریوی؛ اختصاصی برای اسکلروز سیستمیک	۳۰-۷۰
	پروتئین‌های سنترومری A, B, C (CENP)	بیماری پوستی محدود، از دست رفتن ایسکمیک انگشتان، افزایش فشارخون ریوی	۲۰-۴۰
	III پلیمراز RNA	شروع حاد، بحران کلیوی اسکلرودما، سرطان حساس‌تر	۱۵-۲۰
	Ro/SS-A	اختصاصی تر	۷۵
	La/SS-B		۵۰
میوزیت خودایمن	tRNA سنتتاز ۱۰۱	بیماری ریوی بینابینی، پدیده رینود درماتومیوزیت، راش پوستی	۲۵
	آنٹی‌ژن هسته‌ای Mi-2	ضایعات جلدی عروقی، بیماری ریوی بینابینی درماتومیوزیت، سرطان	۵-۱۰
	MDA5 (رسپتور سیتوپلاسمی برای RNA ویروسی)	۲۰-۳۵	
	TIF1γ	۱۵-۲۰	
آرتیریت روماتوئید	CCP (پیتیدهای سیتروولینه حلقوی)؛ پروتئین‌های سیتروولینه مختلف	اختصاصی برای آرتیریت روماتوئید	۶۰-۸۰
	فاکتور روماتوئید	غیراختصاصی	۶۰-۷۰

آنٹی‌بادی‌های ضد هسته‌ای "ژنریک" (ANAs) که علیه بسیاری از آنتی‌ژن‌های هسته‌ای واکنش می‌دهند، در درصد بالایی از بیماران مبتلا به SLE ثابت هستند، اما همچنین در دیگر بیماری‌های خودایمنی مثبت هستند. درصد موارد مثبت به درصد تقریبی بیماران که برای هر آنتی‌بادی، تست مثبت شده باشد اطلاق می‌شود.

نشانه آنتی‌بادی علیه RNA است. این الگو هم در بیماران اسکلروز سیستمیک دیده می‌شود. این الگوها اختصاصی برای آنتی‌بادی‌ها نیستند و اغلب از آنها دیده می‌شود. امروزه بیشتر از روش‌های ترکیبی از آنها دیده می‌شود. این الگوها از DNA مثل آنتی‌ژن Sm و ریونوکلئوپروتئین و آنتی‌ژن‌های A و SS-B است. اندازه‌گیری کمیتی این آنتی‌بادی‌ها بجای فلورسانس استفاده می‌شود.

۴- **الگوی متفوت (speckled)** که نقاط همشکل با اندازه‌های مختلف دیده می‌شود. یکی از شایع‌ترین الگوهای فلورسانس است و اختصاصیت کمی دارد و نشانه آنتی‌بادی علیه اجزای هسته‌ای غیر از DNA می‌باشد. آنتی‌ژن Sm و RNP از آن‌ها می‌باشد. ۵- **الگوی هستکی** که شامل نقاط اندک در هسته است و



شکل ۱-۵. مدل برای پاتولوژی لوبوس اریتماتوی سیستمیک. در این مدل فرضی، زن‌های مستعد کننده با حفظ تحمل خودی تداخل می‌کنند و عامل القابی خارجی موجب تداوم آنتی‌زن‌های هسته‌ای می‌شوند. نتیجه یک پاسخ آنتی‌بادی علیه آنتی‌زن‌های هسته‌ای خودی است که توسط عملکرد اسیدهای نوکلئیک ارائه شده بر روی سلول‌های دندریتیک (DCs) و سلول‌های B و تولید اینترفرون‌های نوع I تشدید و تقویت می‌شود. TLRs، ریپتورهای شبه Toll

نوکلئوزومی از تحمل فرار می‌کنند و باعث تولید آتوآنتی‌بادی می‌شوند.

۳ - اینترفرون نوع I. سلول‌های خونی نشانه مولکولی ویژه‌ای نشان می‌دهند که ناشی از مواجهه با اینترفرون  $\alpha$  است که توسط سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتیوئید تولید می‌شود.

۴ - سیگنال‌های TLR. TLR‌های شناسایی DNA و RNA به ویژه TLR9 شناسایی کننده DNA و RNA شناسایی کننده RNA، سیگنال‌هایی تولید می‌کنند که

## سایر آتوآنتی‌بادی‌ها

آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید در ۳۰ تا ۴۰٪ بیماران لوبوس دیده می‌شوند. آنها علیه اپی‌توب‌های پروتئین‌های پلاسمایی کمپلکس شده با فسفولیپیدها ایجاد شده‌اند.

آنتی‌بادی‌های علیه  $\beta_2$  گلیکوپروتئین به آنتی‌زن کاردیولیپین نیز متصل می‌شوند که این مسأله باعث نتیجه مثبت کاذب در تست سیفیلیس می‌شوند.

آنتی‌بادی‌های فوق باعث طولانی شدن زمان PTT انعقاد خون می‌شوند. به همین دلیل به آنها ضد انعقاد لوبوس گویند.

## پاتولوژی

نقص اصلی در SLE شکست در تداوم تحمل خودی است که عوامل ژنتیکی و محیطی در آن دخالت دارند.

### (A) عوامل ژنتیکی

۱ - ارتباط خانوادگی. در ۲۰٪ خویشاوندان درجه اول افراد مبتلا آتوآنتی‌بادی وجود دارد.

۲ - ارتباط با HLA. خطر نسبی برای HLA-DR<sub>2</sub> یا HLA-DR<sub>3</sub> ۲ تا ۳ برابر است.

۳ - نقص زن‌های مسیر کلاسیک کمپلمان مثل C<sub>2</sub> و C<sub>4</sub> در ۱۰٪ بیماران SLE دیده می‌شود. کمبود کمپلمان باعث اختلال در حذف کمپلکس‌های ایمنی و شکست در تحمل سلول‌های B می‌شود.

یک پلی‌مورفیسم در گیرنده مهاری Fc در FcγRIIb به نام بیماران لوبوس شناخته شده است که باعث اختلال در فعالیت سلول‌های B می‌شود.

### (B) عوامل محیطی

۱ - تماس با اشعه فرابنفش باعث القای آپوپتوز و تغییر DNA و القاء پاسخ ایمنی به آن می‌شود. اشعه UV باعث تحریک کراتینوسیت‌های پوست برای تولید IL-1 می‌شود که فاکتور تحریکی التهابی است.

۲ - SLE در زنان بیشتر است که احتمالاً به هورمون‌های جنسی و زن‌های کروموزوم X نسبت داده می‌شود.

۳ - داروهایی مثل هیدرالازین، پروکایین‌آمید و D-پنی‌سیلامین باعث بیماری شبیه SLE می‌شوند.

### (C) فاکتورهای ایمنی

۱ - نقص در تحمل خودی در سلول‌های B که ناشی از حذف ناقص سلول‌های B خودواکشگر در مغز استخوان است.

۲ - سلول‌های T یاریگر CD4<sup>+</sup> اختصاصی آنتی‌زن‌های

لپووس می‌باشد.

(C) سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید: این بیماران دچار تروموبوزهای شریانی و وریدی می‌شوند که همراه با سقطهای خودبخودی راجعه و ایسکمی کانون مغزی یا چشمی است. علت تروموبوز وجود آنتی‌بادی‌های علیه فاکتورهای انعقادی و پلاکت‌ها است.

**نکته مهم:** اگر بیماران دارای آنتی‌بادی فسفولیپید بیماری لپووس نداشته باشند سندروم آنتی‌فسفولیپید اولیه و اگر دچار لپووس باشند سندرم آنتی‌فسفولیپید ثانویه نام دارد.

(D) تظاهرات عصبی روانی SLE ناشی از آنتی‌بادی‌هایی است که از سد خونی مغزی عبور کرده و با نورون‌ها و گیرندهای نوروترانسミتری مختلف واکنش می‌دهند. البته سایتوکاین‌ها نیز در اختلال CNS دخالت دارند.

### SLE ریفت‌شناسی

۱- **عروق خونی** به صورت واسکولیت نکروزان حاد است که مویرگ‌ها و آرتریول‌ها و شریان‌های کوچک را درگیر می‌کند. آرتریت باعث نکروز فیرینوپیید جدار عروق می‌شود.

۲- **کلیه‌ها** در ۵۰% بیماران لپووسی درگیر می‌شوند. البته در صورت بررسی با میکروسکوپ الکترونی همیشه درگیری کلیه وجود دارد. درگیری کلیوی ناشی از رسوب کمپلکس‌های ایمنی در گلومرول‌ها است.

۶ نوع الگوی ضایعات کلیوی وجود دارد. نوع I نادرترین و نوع IV شایع‌ترین الگو است:

(A) نفریت لپووس با درگیری حداقل مزانژیال (کلاس I) بسیار غیرمعمول است و رسوبات کمپلکس ایمنی در مزانژیوم وجود دارد اما با میکروسکوپ نوری دیده نمی‌شود. بلکه با میکروسکوپ الکترونی دیده می‌شود.

(B) نفریت لپووس مزانژیال پرولیفراتیو (کلاس II) که تکثیر سلول مزانژیال همراه با تجمع ماتریکس مزانژیال و رسوبات گرانولر وجود دارد.

(C) نفریت لپووس کانونی (کلاس III) در آن کمتر از ۵۰% گلومرول‌ها درگیرند.

اگر در گلومرول، قسمتی از گلومرول درگیر باشد سگمنتال و اگر همه آن باشد گلوبال نام دارد. گلومرول‌های مبتلا متور و تکثیر اندوتیال و مزانژیال همراه با تجمع لکوسیت‌ها و نکروز مویرگی و تروموبوز هیالن دارند. تکثیر خارج مویرگی همراه با نکروز کانونی و تشکیل هلال (crescent) دیده می‌شود. علائم

سلول‌های B را علیه آنتی‌زن‌های خودی فعال می‌کنند.

۵- سایتوکاین‌های عضوی از خانواده TNF به نام BAFF باعث بقای سلول B می‌شوند. سطح BAFF در SLE افزایش می‌یابد.

### مدل مکانیسم پاتوژن SLE

عوامل محیطی مثل اشعه UV باعث آپوپتوز سلول می‌شوند. پاکسازی ناقص هسته‌های این سلول‌ها باعث بیان آنتی‌زن‌های هسته‌ای می‌شود. لنفوسيت‌های B و T که از تحمل اینمی فرار کرده‌اند این آنتی‌زن‌ها را شناسایی می‌کنند و آنتی‌بادی‌هایی علیه آنها تولید می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها بر روی گیرنده FC سلول‌های B و سلول‌های دندریتیک متصل و داخل آنها می‌شوند. قطعات ایونتوفرون و سایتوکاین‌های دیگر را تولید می‌کنند که باعث تقویت پاسخ ایمنی و القا آپوپتوز می‌شوند.

### مکانیسم آسیب بافتی

اتوآنتی‌بادی‌ها علت اکثریت ضایعات SLE هستند.

(A) اکثر ضایعات سیستمیک در لپووس ناشی از رسوب کمپلکس ایمنی است (افزایش حساسیت نوع III). کمپلکس‌های آنتی‌بادی DNA روی عروق و گلومرول‌ها رسوب می‌کنند. سطح کمپلمان سرم کاهش یافته و رسوبات گرانولار کمپلمان و ایمونوگلوبولین در گلومرول دیده می‌شود. ارتشاج سلول‌های T نیز در کلیه‌ها دیده می‌شوند.

(B) اتوآنتی‌بادی‌ها اختصاصیت متفاوت در تظاهرات بالینی SLE دارند (افزایش حساسیت نوع II) اتوآنتی‌بادی‌های علیه گلbul سفید و گلbul قرمز و پلاکت آنها را اپسوزینه کرده و باعث فاگوسیتوز می‌شوند و سیتوپنی ایجاد می‌کنند.

- در بافت‌ها ANA با هسته‌های آسیب دیده متصل شده و الگوهای کروماتینی هسته از دست می‌رود و اصطلاحاً اجسام هماتوکسیلین یا **اجسام LE** تولید می‌شود.

- معادل اجسام LE در خون سلول‌های LE هستند که در لوله آزمایش بر اثر تکان دادن لوله ایجاد می‌شوند و در میکروسکوپ قابل شناسایی هستند.

- سلول LE یک فاگوسیت (نوتوفیل یا ماکروفاز) است که هسته‌تخریب شده یک سلول را بلعیده است.

- سلول LE به عنوان یک نشانه آزمایشگاهی قدیمی

## جدول ۵-۱۲. تظاهرات بالینی و پاتولوژیک لوپوس اریتماتوی سیستمیک

شروع در بیماران (%)	تظاهر بالینی
۱۰۰	هماتولوژیک
۸۰-۹۰	آترالزیا، آترالزیا یا میالزیا
۸۵	پوست
۵۵-۸۵	تب
۸۰-۱۰۰	ضعف
۶۰	کاهش وزن
۵۰-۷۰	کلیوی
۲۵-۳۵	عصبی روانی
۴۵	پلوریت
۲۵	پریکاردیت
۲۰	گواراشی
۱۵-۴۰	پدیده رینود
۵-۱۵	چشمی
۱۵	نوروپاتی محیطی

آن هماچوری و پروتئینوری وجود کست RBC در ادرار است.

(D) نفریت لوپوسی منتشر (نوع IV) شایع ترین و شدیدترین شکل بیماری کلیوی است. این حالت شیبه کلاس III است اما در آن بیش از ۵۰٪ گلومرول ها درگیر می شوند. گلومرول های مبتلا تکثیر اپی تیال موجب تشکیل هلال می شوند. رسوبات کمپلکس ایمنی در زیر اندوتیلیوم افزایش ضخامت حلقوی شکل در دیواره مویرگ ایجاد می کند که نامای حلقه سیمی (wire-loop) ایجاد می کند. بیماران معمولاً هماچوری و پروتئینوری و افزایش فشارخون و نارسایی کلیوی دارند.

(E) نفریت لوپوسی مامبرانو (کلاس V)

در آن ضخیم شدن منتشر دیواره مویرگ ناشی از رسوب کمپلکس های ایمنی در زیر اپی تیلیوم دیده می شود. در این حالت در رنگ آمیزی نقره، غشاء پایه به صورت سوراخ (hole) و نیزه (spike) دیده می شود. این بیماران پروتئینوری شدید و سندروم نفروپاتیک دارند.

(F) نفریت لوپوسی اسکلروزان پیشرفته (کلاس VI).

در آن بیش از ۹۰٪ گلومرول ها اسکلروزان شده اند و نشانه بیماری کلیوی در مرحله آخر است. علاوه بر موارد فوق عمدتاً تغییرات در بافت بینایینی و توبول ها نیز دیده می شود که به صورت رسوب کمپلکس های ایمنی می باشند. گاهی اوقات فولیکول های سلول های B در بافت بینایینی کلیه تشکیل می شوند.

۳- پوست. اریتم و قرمزی منتشر و مشخص در ناحیه پل بینی و گونه ها (راش پروانه ای) در ۵۰٪ بیماران رخ می دهد. کهیر، تاول و زخم نیز ممکن است رخ دهد که با نور خورشید تشدید می شوند.

در بافت شناسی دزراسیون واکوئلی لایه بازال اپیدرم دیده می شود. در درم التهاب دور عروقی و ادم و واسکولیت همراه با نکروز فیرینوئید دیده می شود.

در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس رسوبات ایمونوگلوبین و کمپلمان در پیوستگاه درم - اپیدرم دیده می شوند. البته این رسوبات در نواحی سالم پوست هم دیده می شوند.

۴- مفاصل. به صورت التهاب سینوویت غیر تخریبی مفصل با تغییر شکل اندک است.

۵- سیستم اعصاب مرکزی. انداد غیرالتهابی عروق کوچک مغز و تکثیر انتیمای عروق دیده می شود.

۶- پریکاردیت و درگیری حفرات سروزی. التهاب

غشاهای سروزی ممکن است حاد یا تحت حاد یا مزمن باشد. در سطوح مزوتیال اگزودای فیبرین در فاز حاد بیماری دیده می شود و در مراحل بعدی این سطوح ضخیم و فیروزه می شوند که باعث انسداد حفره سروزی می گردد.

۷- درگیری قلبی عروقی به صورت آسیب لایه های قلبی است.

درگیری پریکارد بدون علامت یا دارای علامت در ۵۰٪ بیماران وجود دارد.

میوکاردیت شیوع کمتری دارد و باعث تاکی کاردی در حالت استراحت و ناهنجاری های الکتروکاردیوگرام می شود.

اندوكاردیت دریچه های که لیبن ساکس نام دارد به صورت ضایعات استریل زگیلی شکل غیر عفونی دریچه های است که ۱ تا ۳ میلی متر اندازه دارند و روی هر کدام از دریچه ها ممکن است ایجاد شوند.

عده ای از بیماران دچار بیماری شریان کرونر می شوند که به صورت آنژین یا انفارکتوس است. علت آن آترواسکلروز و وجود کمپلکس های ایمنی و آنتی بادی ضد فسفولیپیدی است.

۸- طحال. بزرگی طحال و ضخیم شدن کپسول آن و هیپرپلازی فولیکول رخ می دهد. شریان پنی سیلیناری مرکز طحال، دچار هیپرپلازی عضله صاف و انتیمای هم مرکز

می‌شوند که ضایعه **پوست پیازی** نام دارد.

**۹- ریه‌ها** علاوه بر التهاب پلور دچار فیروز بینایی مزمن و افزایش فشارخون ریوی می‌شوند.

### تظاهرات بالینی لوپوس

اغلب بیمار یک خانم جوان با تمام یا برقی علائم زیر است: راش پروانه‌ای صورت، تب، درد بدون تغییر شکل در یک یا تعدادی مفاصل، درد سینه، حساسیت به نور، البته گاهی علائم خفیف و گاهی شدیدتر است. گاهی تب با علت ناشناخته، یافته‌های ادراری غیرطبیعی و یا بیماری مفصل بروز می‌کنند. ANA در ۱۰۰٪ بیماران لوپوس دیده می‌شود اما اختصاصی لوپوس نیست. درگیری کلیوی باعث هم‌ماجوری، پرتوئینوری، کست RBC یا سندروم نفروتیک می‌شود. تظاهرات خونی به صورت کم‌خونی یا کاهش پلاکت هستند. تظاهرات عصبی روانی شامل سایکوز و تشننج هستند. تظاهرات قلبی ممکن است به صورت درگیری شریان کرونر باشد. عفونت‌ها نیز شایعند.

### SLE بالینی

بیماری SLE اغلب با درمان مناسب یک سیر عود کننده و بهبود یابنده در طول سال‌ها و دده‌ها دارد.

- در فاز حاد بیماری سطح کمپلمان خون کاهش می‌یابد.
- حملات شعله‌ور شدن با کورتیکواستروئیدها و داروهای سرکوبگر ایمنی درمان می‌شوند.
- موارد حاد به صورت نادر باعث مرگ ظرف چند هفته می‌شوند.
- بدون درمان برقی از بیماران سال‌ها دارای سیر آرام و خفیف هستند.
- **نکته مهم:** شایع‌ترین علل مرگ در لوپوس نارسایی کلیوی و عفونت‌ها است.

### درگیری پوستی لوپوس

درگیری پوستی در لوپوس ویزگی‌های خاص دارد که در اینجا به دو مورد اشاره می‌شود.

#### ۱- لوپوس اریتماتوی دیسکوئید مزمن (DLE)

تظاهرات پوستی آن شبیه SLE است ولی تظاهرات سیستمیک و عفونی نادر است. غالباً پلاک‌های پوستی در سر و صورت همراه با درجات متغیری از ادم و اریتم و پوسته‌ریزی و

برآمدگی‌های فولیکولر و آنرووفی پوست دیده می‌شود. این بیماری پس از سال‌ها در ۵٪ تا ۱۰٪ موارد به سمت لوپوس می‌رود.

در ۳۵٪ این بیماران ANA مثبت است، اما آنتی‌بادی علیه DNA دو رشته‌ای منفی است. در ایمunoفولورسانس رسوب ایمunoگلوبولین و C3 در محل اتصال درم و اپiderم وجود دارد.

#### ۲- لوپوس اریتماتوی جلدی تحت حاد (SCLE)

در این بیماران راش پوستی سطحی و گسترشده است. علائم سیستمیک خفیف دارند. این بیماری وضعیتی بین لوپوس محدود پوستی و لوپوس سیستمیک است. ارتباط قوی بین این بیماری با آنتی‌ژن SS-A و ژنوتیپ HLA-DR<sub>3</sub> وجود دارد.

### لوپوس ناشی از دارو

در بیمارانی که داروهایی مثل هیدرالازین، پروکایین آمید، ایزونیازید و D-پنی‌سیلامین مصرف می‌کنند یک بیماری شبیه لوپوس ایجاد می‌شود. همچنین داروهای ضد TNF باعث این وضعیت می‌شوند.

**نکته مهم:** این داروها اغلب باعث تشکیل ANA می‌شوند، به خصوص آنتی‌بادی ضد هیستون. اغلب پس از قطع دارو بیماری برطرف می‌شود.

### سندروم شوگرن

یک بیماری مزمن است که با چشمان خشک (کراتوکریزیکتیویت سیکا) و دهان خشک (گروروستومی) حاصل از تخریب غدد اشکی و بزاقی با واسطه خودآیمنی مشخص می‌شود. شوگرن می‌تواند به شکل اولیه باشد که **سندروم سیکا** نام دارد و یا اینکه ثانویه به بیماری‌های دیگر رخ دهد.

**نکته مهم:** شایع‌ترین بیماری همراه شوگرن آرتربیت روماتوئید است.

در این بیماری در غدد بزاقی و اشکی ارتشاج لنفوسيتی متراکم دیده می‌شود که شامل سلول‌های T یاریگر CD4<sup>+</sup> و سلول‌های B و پلاسماسیل‌ها می‌باشد.

آناتمی بادی از نوع SS-A (Ro) و SS-B (La) در ۹۰٪ بیماران مشاهده می‌شوند. ۷۵٪ بیماران فاکتور روماتوئید دارند و ۵۰٪ تا ۸۰٪ درصد نیز دارای ANA هستند.

**نکته مهم:** وجود تیتر بالای آنتی SS-A بیانگر شروع زودرس بیماری، دوره بیماری طولانی‌تر و تظاهرات خارج غده‌ای مثل واکسکولیت جلدی و نفریت است.

(E) تظاهرات خارج غده‌ای در  $\frac{1}{3}$  بیماران دیده می‌شوند و شامل سینوزیت و فیبروز ریوی و نوروباتی محيطی هستند.

(F) در شوگرن درگیری کلیوی به صورت اسیدوز توبول کلیوی و اوریکوزوری و فسفاتوری است و با نفریت بینایی‌های داراهی دارد. در اینجا ضایعات گلومروولی نادر است.

**نکته مهم:**  $60\%$  بیماران شوگرن دارای بیماری‌های خودایمنی دیگر هستند که شایع‌ترین آنها آرتیت روماتوئید است.

### اسکلروز سیستمیک (اسکلرودرمی)

یک اختلال ایمنی است که با فیبروز بیش از حد در بافت‌ها و بیماری انسدادی عروقی و تولید اتوآنتی‌بادی‌ها مشخص می‌گردد.

بیماری اگر محدود به پوست باشد اسکلرودرمی موضعی نام دارد.

در بیماری اسکلروز سیستمیک بیماری جلدی تظاهر اولیه است و در  $95\%$  موارد دیده می‌شود و سپس درگیری احشایی مثل گوارش و ریه و قلب و کلیه و عضلات رخ می‌دهد.

اسکلروز سیستمیک دو نوع سیر بالینی دارد.

۱ - اسکلروز سیستمیک منتشر که درگیری وسیع و اولیه پوست همراه با پیشرفت سریع و درگیری احشایی زودرس رخ می‌دهد.

۲ - اسکلروز سیستمیک محدود با درگیری خفیف پوستی که محدود به انگشتان و صورت است آغاز می‌شود و درگیری احشایی دیرتر رخ می‌دهد. این بیماری نسبتاً خوش‌خیم است و عنوان دیگر آن سندروم CREST می‌باشد.

سندروم CREST یعنی کلسینوز، پدیده رینود، اختلال حرکات مری، اسکلروداکتیلی و تلازنگکتازی.

### پاتوژن

۱ - **خودایمنی:** در اینجا هم سلول‌های T CD4<sup>+</sup> در پاسخ به آنتی‌زن ناشانته در پوست تجمع کرده و سایتوکاین رها کرده و فیبروبلاست‌ها را فعال می‌کنند.

ارتشاح التهابی عمدتاً سلول‌های T<sub>H</sub>2 CD4<sup>+</sup> هستند و سایتوکاین‌های اصلی IL-13 و TGF- $\beta$  هستند که سنتز کلائز و پروتئین‌های ماتریکس مثل فیبرونکتین را تحریک می‌کنند.

۲ - **تخریب عروقی:** بیماری عروق ریز از ابتدا بیماری وجود دارد و فعال شدن اندولیوم و آسیب آن دیده می‌شود. آسیب و تجمع پلاکتی باعث رهاشدن PDGF و TGF- $\beta$  می‌شوند که

**نکته مهم:** اتوآنتی‌بادی‌های SS-A و SS-B در برخی از بیماران لوپوس هم وجود دارند و اختصاصی شوگرن نیستند.

### پاتوژن

عامل آغاز کننده، عفونت ویروسی غدد برازی است که باعث آزادشدن آنتی‌زن‌های خودی می‌شود. سلول‌های B و T که از تحمل ایمنی فرار کرده‌اند باعث تخریب بافتی و فیبروز می‌شوند. همچنین آلل‌های خاص HLA با شوگرن ارتباط دارند.

### ریفت‌شناختی

هدف اصلی شوگرن غدد برازی و اشکی هستند. البته اپی‌تیلوم گوارش و غدد تنفسی و واژن نیز ممکن است مبتلا شوند.

۱ - غدد برازی اصلی و فرعی: ابتدایی‌ترین ضایعه ارتشاح لنفوسيتی اطراف مجرای و اطراف عروقی است. در غدد برازی بزرگ‌تر فولیکول‌های لنفاوی دارای مراکز زایا دیده می‌شوند. سلول‌های اپی‌تیلیال هیپرپلاستیک می‌شوند و باعث انسداد مجرأ می‌شوند. آنروزی آسینی‌ها و فیبروز و هیالینیزاسیون دیده می‌شود. نهایتاً پارانشیم آنروزی شده و یا چربی جایگزین آن می‌شود. ارتشاح لنفوئیدی ممکن است شدید باشد و ظاهر شبیه لنفوم ایجاد کند.

**نکته مهم:** بیماران شوگرن در معرض خطر ابتلای لنفوم سلول B هستند.

۲ - در غدد اشکی فقدان اشک منجر به خشک‌شدن قرنيه و التهاب و زخم قرنیه می‌شود.

۳ - مخاط دهان و بینی نیز آنروزیک و خشک می‌شود و باعث التهاب و زخم در دهان و ایجاد دلمه در بینی و زخم‌شدن و سوراخ‌شدن بینی می‌شود.

### علائم بالینی

شیوع بیماری شوگرن در زنان سنین ۵۰ و  $60$  سالگی است. (A) کراتوکریزنتکتیویت باعث تاری دید، احساس سوزش و خارش و ترشحات غلیظ چشم می‌شود.

(B) خشکی دهان باعث سختی در بلع غذاهای جامد و کاهش مزه و ترک خوردن و ایجاد زخم در دهان می‌گردد.

(C) خشکی مخاط بینی و خونریزی بینی و برونشیت و پنومونیت هم رخ می‌دهند. (D) بزرگی غده پاروتید در  $50\%$  بیماران وجود دارد.



### بیماری مرتبط با IgG4

این بیماری که به تازگی شناخته شده با IgG4 مرتبط بوده و با ارتشاح پلاسماسل‌های تولیدکننده IgG4 و لنفوسيت‌ها به ویژه سلول‌های T همراه با فیبروز و التهاب انسدادی وریدی (فلبیت) مشخص می‌شود. این بیماری عمدتاً مردان میانسال و مسن را درگیر می‌کند. در این بیماری عمدتاً سطح IgG4 افزایش دارد.

شرط اساسی تشخیص این بیماری، افزایش تعداد پلاسماسل‌های تولیدکننده IgG4 در بافت است. اعضاء درگیر عبارتند از: مجاری صفوایی، غدد برازی، بافت‌های چشم، کلیه، ریه‌ها، غدد لغایی، منتر و آکورت و پستان و پروستات و تیروئید و پریکارد و پوست.

علائم بالینی عبارتند از:

- ۱ - بزرگ‌شدن و فیبروز غدد اشکی و برازی (سندرم (Mikulicz
- ۲ - تیروئیدیت ریدل
- ۳ - فیبروز رتروپریتوئن
- ۴ - پانکراتیت خودایمنی
- ۵ - سودوتومور التهابی چشم و کلیه‌ها و ریه‌ها

### رد پیوند

رد پیوند مانع اصلی پیوند اعضاست که در طی آن سیستم ایمنی گیرنده بافت دهنده (گرافت) را به عنوان عامل خارجی شناسایی کرده و مورد حمله قرار می‌دهد.

### رد پیوند الوگرافت

رد پیوند فرآیندی است که در آن لنفوسيت‌های T و آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌زن بافت پیوندی تولید شده و پیوند را تخریب می‌کنند. اختلاف آنتی‌زنیک اصلی بین دهنده و گیرنده اختلاف در آن HLA است.

**نکته:** الوگرافت به معنای گرافت‌های بین افراد یک گونه است. از آنجا که زن‌های HLA بسیار پائومورف هستند همیشه اختلافاتی بین افراد (بجز دوقوهای همسان) وجود دارد. سلول T فرد گیرنده آنتی‌زن‌های آلوژنیک را شناسایی می‌کند. دو مسیر برای این شناسایی وجود دارد.

۱ - آنتی‌زن پیوند به طور مستقیم توسط سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌زن گرافت به سلول T گیرنده ارائه می‌شوند که روش مستقیم است.

۵ - درگیری روده باریک باعث درد شکم، انسداد روده یا سوء‌ذب می‌شود.

۶ - فیبروز ریوی باعث اختلال بطن راست و فیبروز میوکارد باعث نارسایی قلب یا آریتمی می‌شود.

۷ - پروتئینوری خفیف در  $>3\%$  بیماران وجود دارد.

۸ - شدیدترین ظاهر بیماری، فشارخون بدخیم است که باعث نارسایی کلیوی شدید و کشنده می‌شود.

**نکته مهم:** علت عمدۀ مرگ در این بیماری عوارض ریوی و قلبی هستند.

### آتوآنتی‌بادی‌ها در اسکلروز سیستمیک

تمام بیماران دارای ANA هستند.

دو نوع ANA به صورت ویژه با اسکلرودرمی در ارتباطند.

۱ - آنتی‌بادی علیه DNA توپوازومراز I (Anti Scl70) بسیار اختصاصی است و احتمال بیشتر فیبروز ریوی و بیماری عروقی محبیط را مطرح می‌کند.

۲ - آنتی‌بادی ضد سانترومر که بیشتر با سندرم CREST همراه است.

### سندرم CREST

این بیماری عمدتاً محدود به پوست است که اغلب انگشتان و بازو و صورت را درگیر می‌کند و کلیسیفیکاسیون زیرجلدی وجود دارد.

درگیری احشا مثل مری و فشارخون ریوی و سیروز صفوایی وجود ندارد یا در اواخر بیماری رخ می‌دهد. طول عمر این بیماران از نوع اسکلروز سیستمیک زودرس منتشر بیشتر است.

### بیماری مختلط بافت همبند

بیماری است که ویژگی‌های بالینی SLE و اسکلروز سیستمیک و پلی‌میوزیت با هم همپوشانی دارند. در این بیماری آنتی‌بادی علیه U1 ریبونوکلئوپروتئین (RNP U1) وجود دارد. این بیماری با سینوویت انگشتان و پدیده رینود و میوزیت خفیف مشخص می‌شود.

درگیری کلیه خفیف است. این بیماری در طول زمان احتماً به SLE یا اسکلروز سیستمیک تبدیل می‌شود.

**نکته مهم:** عوارض جدی آن افزایش فشارخون ریوی، بیماری بینایینی ریه و بیماری کلیوی است.

**نکته مهم:** رد پیوند حاد علت اصلی نارسایی زودرس پیوند است. رد پیوند حاد دو نوع دارد.

(A) نوع سلولی که سلول‌های  $CD8^+$  CTL مستقیماً گرفت را تخریب می‌کنند یا سلول‌های  $CD4^+$  سیتوکین‌های التهابی را الفا کرده و گرفت را تخریب می‌کنند. سلول‌های T علیه عروق گرافت نیز واکنش می‌دهند و تخریب عروقی ایجاد می‌شود. اساساً داروهای سرکوبگر اینمی برای مهار این نوع رد پیوند هستند.

از نظر ریخت‌شناسی ۳ نوع آسیب در کلیه رخ می‌دهد. در الگوی اول یا نوع ۱ که توبولی بینایی نام دارد، التهاب گسترده توبول‌ها و بافت بینایی کلیه همراه با آسیب کانوئی توبولی وجود دارد. ارتشاحات التهابی از نوع لنفوسيت‌های  $CD4^+$  T هستند.

در الگوی دوم که عروقی نام دارد، عروق مبتلا اندوتیلیوم متورم داشته و لنفوسيت‌ها بین اندوتیلیوم و دیواره عروق وارد می‌شوند که به آن اندوتیلیت یا آرتیریت انتیمال گویند. در الگوی سوم، آسیب عروقی همراه با نکروز جدار عروقی رخ می‌دهد.

(B) رد پیوند حاد با واسطه آنتی‌بادی (یا همورال) که در اینجا آنتی‌بادی‌ها به اندوتیلیوم عروقی متصل و کمپیلمان را از مسیر کلاسیک فعال می‌کنند. التهاب و تخریب اندوتیلیوم باعث نارسایی پیوند می‌شوند.

از نظر ریخت‌شناسی در اینجا تخریب گلومرول و عروق خونی کوچک رخ می‌دهد. التهاب گلومرول‌ها و مویرگ‌های اطراف توبولی همراه با رسوب کمپیلمان وجود دارد و عروق کوچک ترومبوز کانوئی دارند.

### ۳- رد پیوند مزمن

یک شکل آرام تخریب پیوند است که ظرف چند ماه تا چند سال رخ می‌دهد و باعث از دست رفتن پیشرونده بافت گرافت می‌شود.

در اینجا فیبروز بینایی و باریک‌شدن عروق گرافت (آرتیریوسکلروز گرافت) رخ می‌دهد. عامل اصلی ضایعات، سلول‌های T هستند که علیه آنتی‌ژن گرافت واکنش داده و سایتوکین‌هایی ترشح می‌کنند که باعث تکثیر و فعالیت فیبروبلاست‌ها و سلول‌های عضلانی صاف عروق می‌شوند. البته آلوآنتی‌بادی‌ها هم مشارکت دارند.

۲- آنتی‌ژن پیوند به طور غیرمستقیم توسط سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن میزبان برداشته شده و به سلول‌های T ارائه می‌شوند که روش غیرمستقیم است.

هر دو مسیر باعث فعال شدن  $CD8^+$  T می‌شوند که تبدیل به T سیتوکسیک می‌شوند و همچنین باعث فعال شدن سلول‌های T  $CD4^+$  به سلول‌های اجرایی  $T_{H1}$  می‌شوند.

**نکته مهم:** مسیر مستقیم عمدتاً در رد پیوند حاد و مسیر غیرمستقیم در رد پیوند مزمن نقش مهمتری دارند.

### انواع رد پیوند

براساس ویژگی‌های بالینی و آسیب‌شناسی رد پیوند ۳ نوع دارد: (۱) فوق حاد (۲) حاد (۳) مزمن. در اینجا رد پیوند عمدتاً در مورد پیوند کلیه بکار می‌رود.

### ۱- رد پیوند فوق حاد

توسط آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته برای آنتی‌ژن‌های سلول‌های اندوتیلیال گرافت ایجاد می‌شود.

این آنتی‌بادی‌ها از نوع IgM طبیعی گروههای خونی یا ممکن است آنتی‌بادی اختصاصی مولکول MHC باشند که بر اثر مواجهه قبلی از طریق انتقال خون یا بارداری ساخته شده‌اند. این آنتی‌بادی‌ها بالاگاصله پس از پیوند به اندوتیلیوم گرافت متصل و سیستم کمپیلمان و انعقاد خون را غال می‌کند و باعث آسیب اندوتیلیال و ترومبوز و نکروز ایسکمیک می‌شوند.

رد پیوند فوق حاد شایع نیست زیرا قبل از انجام پیوند دهنده و گیرنده از نظر سازگاری گروههای خونی و آنتی‌بادی‌ها آزمایش می‌دهند که کراس مچ نام دارد.

از نظر ریخت‌شناسی کلیه مبتلا سیانوزه و لکه‌لکه و آنوری می‌شود و در جدار شریانچه‌ها نکروز فیبرینوئید رخ داده و مجاری توسط ترومبوز مسدود می‌شوند. نوتوفیل سریعاً در آرتیریول‌ها و گرافت‌ها تجمع می‌یابند و سپس گلومرول‌ها مسدود می‌شوند و قشر کلیه دچار نکروز و انفارکتوس می‌شود و کلیه از بین می‌رود.

### ۲- رد پیوند حاد

توسط سلول‌های T و آنتی‌بادی‌هایی ایجاد می‌شود که توسط آلوآنتی‌ژن‌های گرافت فعال شده‌اند. این نوع واکنش ظرف چند روز تا چند هفته بعد از پیوند ایجاد می‌شود و یا سال‌ها بعد به دنبال کاهش دوز داروهای سرکوبگر اینمی رخ می‌دهد.

امروزه از خون محیطی و پس از تجویز فاکتورهای هماتوپویتیک و یا از بند ناف نوزادان تازه متولد شده به دست می‌آیند. از پیوند HSC در درمان موارد زیر استفاده می‌شود:

- (۱) بدیمی‌های خونی (۲) آنی آپلاستیک (۳) اختلالات ناشی از تقایص ارثی مغز استخوان مثل تالاسمی و آنمی داسی (۴) اسکال ارثی نقص ایمنی.

فرد گیرنده پیوند تحت شیمی‌درمانی و رادیوتراپی قرار می‌گیرد تا سیستم ایمنی سرکوب شود و این کار باعث ایجاد جایگاه‌هایی در مغز استخوان می‌شود که HSC را پرورش می‌دهند.

دو مشکل اصلی در این پیوندها وجود دارد: بیماری پیوند علیه میزبان و بیماری نقص ایمنی.

### ۱- بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)

GVHD زمانی رخ می‌دهد که سلول‌های پیوند شده آلوانتی‌ژن‌های میزبان را شناسایی می‌کنند و به بافت‌های میزبان حمله می‌کنند.

این عارضه در پیوند HSC شایع است اما در پیوند اعضای تپیر مثل کبد نادر است.

در این بیماری سلول‌های T گرافت دهنده، با بافت میزبان واکنش می‌دهند که باعث فعال شدن لنفوسيت‌های T CD4<sup>+</sup> و CD8<sup>+</sup> دهنده می‌شود و در نتیجه باعث کشته شدن سلول‌های گیرنده می‌گردد. برای حداقل کردن این عارضه باید دهنده و گیرنده از نظر HLA کاملاً سازگار باشند.

دو نوع GVHD وجود دارد.

(A) نوع حاد که چند روز تا چند هفته پس از پیوند ایجاد می‌شود و موجب نکروز اپی‌تیلیوم در سه عضو هدف می‌شود (۱) کبد (۲) پوست (۳) روده‌ها.

تخریب مجاری صفرایی باعث زردی و خشم‌شدن روده باعث اسهال خونی می‌شود. درگیری پوست به صورت راش ابتدا در گردن و کف دست‌ها و پاهای و گوش‌ها می‌باشد.

(B) نوع مزمن که در آن ضایعات جلدی مشابه اسکلروز سیستمیک دیده می‌شوند و تظاهراتی مشابه بیماری‌های خودایمن دارند.

GVHD توسط لنفوسيت‌های T فرد دهنده ایجاد می‌شود. بنابراین اگر سلول‌های T دهنده تخلیه شوند، این بیماری بروز نمی‌کند.

اما اینکار باعث عود تومور در بیماران دچار لوسمی و

**نکته مهم:** رد پیوند مزمن نسبت به درمان مقاوم بوده و عامل اصلی عدم موفقیت پیوند است.

از نظر ریخت‌شناسی در اینجا تغییرات عروقی و ضخیم‌شدن انتیما و انسداد عروقی غالب است. در کلیه گلومرولوپاتی همراه با دو لایه‌شن غشاء پایه دیده می‌شود. التهاب مویرگ‌های اطراف توبولی و چند لایه‌ای شدن غشاء‌های پایه مویرگ‌ها دیده می‌شود. فیبروز بینایینی و آتروفی توبول‌ها و از دست رفتن پارانشیم کلیه رخ می‌دهد. ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای در بافت بینایینی کلیه وجود دارد.

### روش‌های افزایش بقای پیوند

سازگاری HLA در پیوند کلیه نسبت به دیگر انواع پیوندها مفیدتر است و هرچه جایگاه‌های سازگار مولکولی بیشتر باشند بقای پیوند بیشتر است.

**نکته مهم:** سازگاری HLA برای پیوند قلب و کبد و ریه و پانکراس انجام نمی‌شود.

**نکته مهم:** در فرد گیرنده در تمام انواع پیوند عضو سرکوب ایمنی انجام می‌شود بجز در دوقلوهای همسان.

بعضی داروهای رایج مثل سیکلاوسپورین و FK506 از طریق مهار رونویسی ژن‌های سایتوکاین به ویژه IL-2 باعث مهار ایمنی سلول T می‌شوند.

سرکوب ایمنی باعث افزایش حساسیت به عفونت‌های قارچی و ویروسی و فرصت‌طلب می‌شود. از جمله ویروس CMV و بولیوما و بیروس.

**نکته مهم:** بیماران تحت درمان با این داروها در معرض خطر ابتلا به لنفوم ناشی از EBV و کارسینوم سلول سنگفرشی ناشی از HPV هستند.

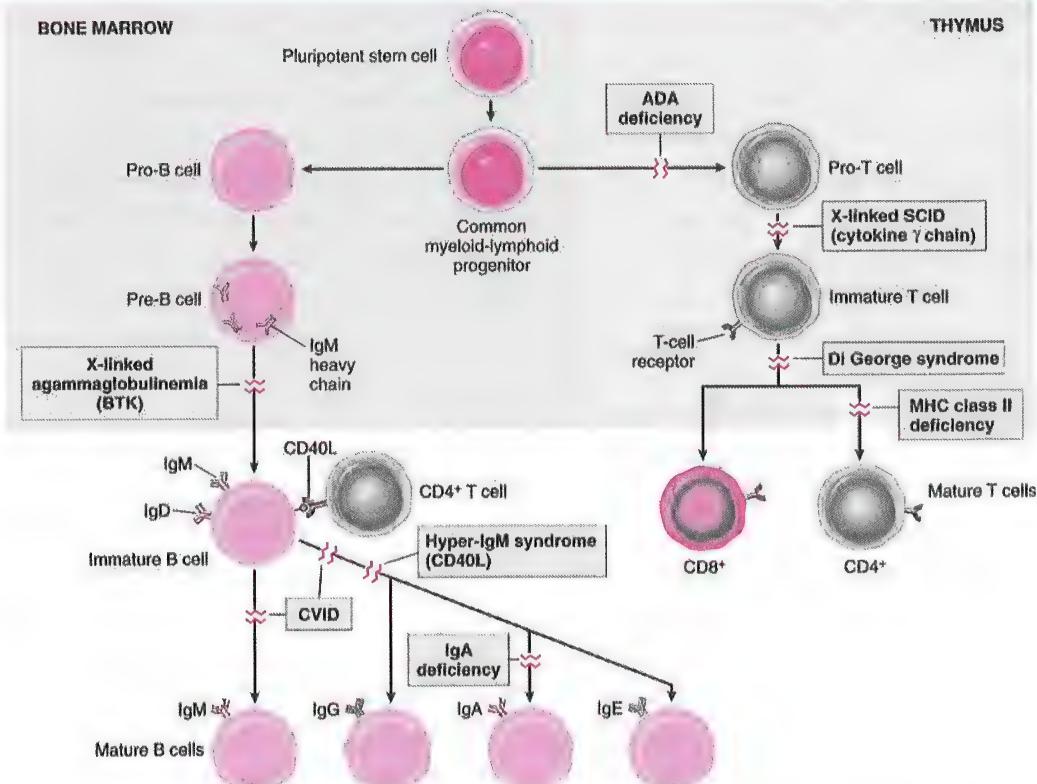
برای مهار اثرات سرکوب ایمنی چند استراتژی انجام می‌شود:

۱- مهار سلول‌های T میزبان از دریافت سیگنال محركی کمکی، که با تجویز داروهایی که اتصال لیگاند B7 با رسپتور CD28 را مهار می‌کنند ممکن می‌شود این امر باعث آپوپتوز یا آنژی سلول T می‌شود.

۲- تزریق سلول‌های T تنظیمی غنی از سلول‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن گرافت به فرد گیرنده.

### پیوند سلول‌های خونساز بنیادی (HSC)

در گذشته سلول‌های بنیادی از مغز استخوان گرفته می‌شوند ولی



شکل ۵-۱۱. بیماری‌های نقص ایمنی اولیه. مسیرهای اصلی تکامل لنفوسيت و انسدادهایی در این مسیرها، در بیماری‌های نقص ایمنی اولیه منتخب نشان داده شده است. ژن‌های مبتلا در برخی اختلالات در پرانتز نشان داده شده است. ADA، آدنوزین دی‌امیناز؛ CD40L، یگاند 40 (همچنین به نام CD154). CVID: نقص ایمنی متغیر شایع؛ SCID: نقص ایمنی مرکب شدید.

- ۱- اولیه یا مادرزادی که به طور ژنتیکی مشخص می‌شوند.
- ۲- اکتسایبی یا ثانویه که ناشی از سرطان، عفونت، داروها یا سوتعقیده یا پرتوتابی و شیمی درمانی هستند.

نقایص ایمنی از نظر بالینی به صورت افزایش عفونت ظاهر می‌شوند که یا به صورت عفونت جدید یا فعال شدن عفونت نهفته می‌باشند.

نارسایی پیوند و ایجاد لنفوم مرتبط با EBV می‌شود. زیرا سلول‌های T دهنده برای سرکوب سلول‌های B آلوود به EBV و کنترل لوسمی مورد نیاز هستند.

## ۲- نقایص ایمنی

این نقایص در گیرندهای پیوند HSC طولانی مدت رخ می‌دهند. دلیل آن بازسازی مجدد سیستم ایمنی تطابقی بافت فرد دهنده و تخریب ایمنی فرد گیرنده است.

افراد گیرنده پیوند مستعد ویروس‌هایی مثل CMV و EBV هستند.

## سندروم‌های نقص ایمنی

**نقایص ایمنی اولیه (ارثی)**

در اینجا نقص در مکانیسم‌های ایمنی ذاتی (فاگوسیت‌ها و سلول‌های NK یا کمپلمان) و یا اجزای همورال یا اجزای سلولی ایمنی تطابقی (لنفوسيت B و T) وجود دارد.

این نقایص معمولاً در کودکی بین ۶ ماهگی و ۲ سالگی تشخیص داده می‌شوند.

نقایص ایمنی دو گروهند:

اپی‌تیال تمایز نیافته مشابه تیموس جنینی است و فاقد سلول‌های لنفاوی است. در نوع ناشی از نقص ADA، تیموس کوچک بوده و بقایای اجسام هاسال دیده می‌شود. در هر دو نوع فوق، بافت‌های لنفاوی هیبیولاستیک هستند و تخلیه شدید نواحی T و B دیده می‌شود.

**درمان:** درمان اصلی پیوند سلول‌های بنیادی است.

**نکته مهم:** SCID وابسته به X اولین بیماری بوده که به طور موفق با ژن درمانی درمان شده است. در روش ژن درمانی یک ژن YC طبیعی به سلول بنیادی بیمار وارد می‌شود. البته حدود ۲۰٪ بیماران با این درمان دچار لوسی ملتفوپلاستیک حاد T ALL (T ALL) می‌شوند. بیماران دچار نقص ADA نیز با پیوند سلول بنیادی و با تجویز آنزیم یا ژن درمانی درمان می‌شوند.

## ۲- آگاماکلوبولینی وابسته به X

این بیماری (XLA) که بیماری بروتون نیز نام دارد، با اختلال در تمایز سلول‌های Pre-B به B بالغ مشخص می‌شود و در نتیجه عدم حضور آنتی‌بادی‌ها در خون ایجاد می‌شود.

این بیماری یکی از شایع‌ترین ناقص‌ایمنی‌های اولیه است و ۱ در ۱۰۰,۰۰۰ نوزاد پسر رخ می‌دهد. این بیماری فقط در مردان رخ می‌دهد زیرا ژن BTK مربوطه روی کروموزوم X است.

### پاتوفزیز

در XLA جهش در تیروزین کیناز گیرنده سلول Pre-B، باعث توقف بلوغ سلول B پس از بازآرایی اولیه ژن زنجیره سنگین می‌شود. این کیناز بروتون تیروزین کیناز (BTK) نام دارد. در نتیجه زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین تولید نمی‌شوند و مولکول ایمونوگلوبولین کامل تشکیل نمی‌شود.

### علائم بالینی

کاهش شدید سلول‌های B در خون و اعضای لنفاوی و غیاب مراکز زایا و پلاسماسل‌ها دیده می‌شود. تعداد سلول‌های T و عملکرد آنها طبیعی هستند. بیماری پس از ۶ ماهگی ظاهر می‌شود و علائم آن به صورت عفونت‌های مکرر فارنژیت حاد و مزمن و سینوزیت و اوتیت مدیا و برونشیت و پنومونی هستند. ارگانیسم‌های اصلی شامل (۱) هموفیلوس آنفلوانزا (۲) پنوموکوک (۳) استاف اورئوس هستند. افراد مبتلا دچار استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی راجعه و ویروس‌ها و ژیاریدیا

علامت مشخصه آنها افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های راجعه است.

## ۱- نقص ایمنی مرکب شدید (SCID)

ترکیبی از سندوم‌های ژنتیکی مجزا است که همگی به طور مشترک دارای نقص در لنفوسیت‌های T یا لنفوسیت‌های B بالغ هستند.

علائم این بیماری در شیرخواران به صورت (۱) برفک (۲) راش شدید ناحیه پرینه (۳) عدم رشد (۴) GVHD در نوزاد به دلیل عبور سلول‌های T مادری از جفت به جنین هستند.

در کودکان عفونت‌های زیر شایع است:

کاندیدا آلبیکانس، پی‌نوموسیتیس، سودومونا، سیتومگالوویروس، اوریسلا پیوند تنها درمان SCID است و بدون پیوند نوزاد فقط تا یک سال زنده می‌ماند.

ناقص مربوطه دو نوعند و اغلب مربوط به سلول T هستند که عبارتند از:

## X وابسته به SCID (A)

نیمی از موارد هستند. ناشی از جهش در ژن کد کننده زنجیره Y مشترک YC است که در گیرنده سیتوکاین‌های IL-4 و IL-7 و IL-9 و IL-15 مشترک است.

**نکته مهم:** مهم‌ترین نقص در گیرنده IL-7 است زیرا نقش مهمی در گسترش پیش‌سازهای سلول‌های B و T در اعضاء لنفاوی دارد.

## B اتوژووم مغلوب.

۴۰ تا ۵۰٪ موارد را شامل می‌شود. اکثرآ در اثر جهش در آنزیم آدنوزین دامیناز (ADA) می‌باشد که یک آنزیم دخیل در متابولیسم پورین است.

نقص ADA باعث تجمع آدنوزین و داکسی‌آدنوزین تری‌فسفات می‌شود که باعث مهار سنتر DNA شده و برای لنفوسیت‌ها سمی است.

علل دیگر SCID اتوژووم مغلوب شامل نقص در مسیر متابولیسم پورین، نقص MHC کلاس I و جهش در ژن کد کننده ریکامبیناز می‌باشد.

## Rیفت‌شناصی SCID

در نوع وابسته به X، تیموس کوچک بوده و حاوی سلول‌های

وجود دارد ولی کاهش سطح IgA و IgG و IgE دیده می‌شود. نقص زمینه‌ای ناتوانی سلول‌های T در فعل کردن سلول‌های B است.

هستند.

بیماری‌های ویروسی مهم عبارتند از:

- ۱- انتروویروس‌ها که دستگاه گوارش را آلووده کرده و از آنجا به دستگاه اعصاب می‌روند.

۲- پولیویروس زنده موجود در واکسن پولیو که خطر فلچ پولیومیلیت دارد.

۳- اکوویروس که باعث انسفالیت کشنده می‌شود.

**نکته مهم:** زیاردها باعث عفونت‌های پایدار در این افراد می‌شود.

**نکته مهم:** عفونت‌های ویروسی داخل سلولی و قارچی و تک‌یاخته‌ای عمدتاً با واسطه سلول T کنترل می‌شوند و بنابراین در این بیماری مطرح نیستند.

در حدود ۲۵٪ این بیماران دچار بیماری‌های خودایمنی مثل آرتیت روماتوئید و درماتومیوزیت می‌شوند.

درمان بیماری: جایگزینی با ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIg) است.

### علائم بالینی

بیماران عفونت‌های چرکی راجعه دارند. همچنین پنومونی ناشی از پنوموسیستیس ژیروسی می‌دهد. در این بیماران گاهی IgM با سلول‌های خونی واکنش خودایمنی می‌دهد و ایجاد آنکه همولیتیک خودایمنی، ترموبوستیونی و نوتروپنی می‌کند. گاهی در افراد مسن تکثیر پلاسماسه‌های تولیدکننده IgM وجود دارد.

### ۵- نقص ایمنی متغیر شایع (CVID)

این بیماری شامل گروهی از اختلالات است که ویرگی آنها هیپوگامگلوبولینی است، زیرا تمام کلاس‌های آنتی‌بادی و گاهی فقط IgG را درگیر می‌کند. نقص در فعلیت سلول T باریگر یا نقاچیک ذاتی سلول B می‌باشد. شیوع این بیماری حدود ۱ در ۵۰,۰۰۰ است.

### پاتوژن

در این بیماری چهش در گیرنده BAFF به عنوان سایتوکالین (القا کننده بقا و تمايز سلول B و چهش در مولکول ICOS (محرك کمکی القایی) که شبیه CD28 است و در عملکرد سلول T باریگر دخالت دارد توصیف شده است.

در این بیماران تعداد سلول‌های B بالغ طبیعی است اما پلاسماسه‌ها وجود ندارد. بنابراین توقف تمايز سلول B وجود دارد. فولیکول‌های لنفاوی در گره لنفاوی و طحال و روده هیپرپلاستیک می‌شوند.

### ۳- سندروم دی‌ژرژ (هیپوپلازی تیموس)

این بیماری ناشی از نقاچیک مادرزادی تکاملی تیموس است که باعث نقص در بلوغ سلول T می‌شود. بنابراین سلول‌های T در گره لنفاوی و طحال و خون وجود ندارند. عمدتاً بیماران دچار ویروس‌ها و باکتری‌های داخل سلولی و قارچ‌ها و تک‌یاخته‌ای می‌شوند. در این بیماری سلول‌های B و آنتی‌بادی‌ها درگیر نمی‌شوند.

### پاتوژن

بیماری ناشی از بدشکلی تکاملی در کیسه‌های حلقی سوم و چهارم است که به طور طبیعی تیموس و غدد پاراتیروئید و دهان و قوس آثورت را می‌سازند. در ۹۰٪ موارد حذف در ناحیه کروموزوم ۲۲q11 وجود دارد.

### علائم بالینی

علاوه بر نقص در تیموس و اختلال سلول T، هیپوپلازی غده پاراتیروئید باعث تثابی هیپوکلسیمیک می‌شود و ناهنجاری‌های خط میانی سر و گردن نیز وجود دارد.

درمان این بیماری پیوند بافت تیموس است.

### ۴- سندروم هایپر IgM

در این بیماری سطوح طبیعی IgM یا حتی بیشتر از طبیعی

تیموس در ابتدای بیماری طبیعی است اما فقدان پیشرونده لنفوسیت‌های T از خون و مناطق سلول T گره‌های لنفاوی و نقايس ایمنی سالولی رخ می‌دهد.

**نکته:** این بیماران مستعد اختلالات خودایمنی مثل آنمی همولیتیک و آنمی بدخیم و آرتربیت روماتوئید (۲۰٪ موارد) و تومورهای لنفاوی و کانسر معده هستند.

### علائم بالینی

در این بیماران آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاربیدی ساخته نمی‌شود و پاسخ به آنتی‌ژن پروتئین ضعیف است. سطح IgM اندک است و سطح IgG طبیعی و سطح IgE ایگ‌آ و افزایش یافته است. بنابراین حساسیت به عفونت‌های راجعه رخ می‌دهد. تنها درمان این بیماری پیوند HSC است.

### علائم بالینی

این بیماران مبتلا به عفونت‌های باکتریایی راجعه سینوس‌ها و ریه، عفونت با هرپس ویروس راجعه، عفونت انتروروپرتوسی که باعث منگوأنسفالیت می‌شود و اسهال ناشی از ژیاردیا می‌باشد. این بیماری هر دو جنس را به طور مساوی مبتلا می‌کند و معمولاً در کودکی یا بلوغ شروع می‌شود.

### ۹- آتاکسی تلانژکتازی

یک اختلال اتوزوم مغلوب است که با آتاکسی (قدم برداشتن غیرطبیعی)، تلانژکتازی، نقايس عصبی و افزایش بروز تومورها و نقايس ایمنی مشخص می‌شود.

### ۶- نقص مجزای IgA

این بیماری شایع‌ترین نقص ایمنی اولیه است و ۱ در ۷۰۰ نفر را درگیر می‌کند. IgA ایمونوگلوبین اصلی در مخاطلات تنفسی و گوارشی است.

### پاتوژن

ژن مسئول این بیماری، پروتئینی به نام ATM (آتاکسی-تلانژکتازی چهش یافته) را کد می‌کند که یک حسگر تخریب DNA است که نقاط بازرسی چرخه سلولی را در سلول‌های تخریب شده فعال می‌کند. فقدان ATM باعث ناهنجاری در نوترکیبی ژن‌ها و تغییر کلاس آنتی‌بادی‌ها می‌شود.

### پاتوژن

علت بیماری توقف تمایز انتهایی سلول‌های B ترشح کننده IgA به پلاسماسل می‌باشد. آنتی‌بادی‌های IgM و IgG طبیعی یا بیشتر از طبیعی هستند. علایم بیماری به صورت عفونت سینوسی ریوی راجعه و اسهال می‌باشد.

### علائم بالینی

نقايس ایمنی ممکن است سلول‌های B و T را درگیر کنند. مهم‌ترین اختلال ایمنی هومووال تولید ناقص آنتی‌بادی‌های تغییر یافته از نوع IgA و IgG2 هستند. نقايس سلول T ممکن است با هیپوپلازی تیموس همراه باشد. بیماران دچار عفونت‌های باکتریال مجاری تنفسی و بیماری‌های خودایمنی متعدد و افزایش تومورهای لنفاوی می‌شوند.

### ۷- نقايس دیگر لنفوسيت‌ها

- نقص در  $T_{H1}$  باعث عفونت مایکوباکتریوم آتیپیک می‌گردد.  
- نقص در  $T_{H17}$  باعث کاندیدیازیس جلدی مخاطی مزمن شده و عفونت‌های باکتریایی پوست رخ می‌دهند. این بیماری سندرم Jobs نیز نام دارد.

### ۸- سندرم ویسکوت آدریج

این بیماری وابسته به X است و با ترومبوسیتوپنی و اگزما و حساسیت به عفونت‌های راجعه مشخص می‌شود که منجر به مرگ زودرس می‌شود.

### پاتوژن

بیماری ناشی از چهش در ژن وابسته به X کدکننده پروتئین WASP است. WASP متعلق به خانواده پیامرسان‌هایی است که گیرنده‌های غشایی را به اسکلت سلولی مرتبط می‌کند. WASP در مهاجرت سلولی و هدایت سیگنال‌ها دخالت دارد.

### نقايس ایمنی ذاتی

#### ۱- نقص در عملکرد لکوستی

(A) نقص در چسبندگی لکوستی (LAD) ناشی از نقص ارثی در مولکول‌های چسبندگی است که باعث نقص فراخوانی لکوستی‌ها می‌شود و در نتیجه عفونت‌های باکتریایی راجعه رخ می‌دهد. LAD1 ناشی از نقص زنجیره  $\beta^2$  در ایتگرین‌های Mac-1 است. LAD2 ناشی از نقص فوکوزیل LFA-1 است.

جدول ۱۳-۵. نتایج اینمنی ارثی شایع در لکوسیت‌های فاگوسیتیک و سیستم کمپلمان

بیماری	نتیجه
نتایجی در عملکرد لکوسیت	
لکوسیتی ۱	نقص چسبندگی ناقص لکوسیتی به دلیل جهش‌هایی در زنجیره $\beta$ اینتگرین‌های CD11/CD18
لکوسیتی ۲	نقص چسبندگی ناقص لکوسیتی به دلیل جهش‌هایی در فوکوزیل ترانسفراز مورد نیاز برای تولید الیکوساکارید سیالیله (گیرنده برای سلکتین‌ها)
سیندرم چدیاک هیگاشی	کاهش عملکردیهای لکوسیتی به دلیل جهش‌هایی در پروتئین دخیل در عبور غشای لیزوژومی
بیماری گرانولوماتوز مزمن	کاهش انفجار اکسیداتیو وابسته به X فاگوسیت اکسیداز (اجزای غشایی) اثرباز مغلوب سیتوپلاسمی) نقص میلوبراکسیداز کاهش کشتن میکروبی به دلیل سیستم ناقص MPO-H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
نتایج در سیستم کمپلمان	
C2	فعال شدن ناقص مسیر کلاسیک؛ منجر به کاهش مقاومت در برابر عفونت و کاهش پاکسازی کمپلکس‌های اینمنی می‌شود
C3	نتایج در تمام عملکردیهای کمپلمان کمبوید پروتئین‌های فعال شدن بیش از حد کمپلمان؛ تنظیم کننده کمپلمان هموگلوبینوری حمله‌ای و غیره

ترانسفراز است که برای سنتز سیالیل لوئیس X مورد نیاز است. این ماده لیگاند سلکتین E و P است.

(B) **(بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD))** نقص ارثی در ژن‌های کدکننده فاگوسیت اکسیداز است که یک آنزیم فاگولیزوژوم است که باعث تولید آبیون سوبراکسید می‌گردد. بنابراین کشتن ناقص باکتریایی و حساسیت به عفونت‌های راجعه

رخ می‌دهد. در این بیماری ماکروفازهای فعال شده گرانولوم تشکیل می‌دهند.

(C) **سیندرم چدیاک هیگاشی (CHS)** ناشی از الحق ناقص فاگوسیم و لیزوژومها است. در نتیجه نوتروپنی و گرانولاسیون ناقص و کشتن با تأخیر میکروب‌ها رخ می‌دهد. لکوسیت‌های مبتنلا دارای گرانول‌های بزرگی هستند. علاوه بر این آلبینیسم و اختلالات عصبی و اختلالات خونریزی دهنده ناشی از نتایج پلاکتی رخ می‌دهد.

ژن مسؤول این بیماری، پروتئین سیتوژولی بزرگ به نام Lyst را کد می‌کند که جابجاً لیزوژومی را کنترل می‌کند. (D) **نتایج گیرنده TLR** مثلاً جهش در عنوان گیرنده RNA ویروسی باعث انسفالیت هرپس سیمپلکس راجعه می‌شود و جهش در MyD88 باعث پنومونی باکتریایی شدید می‌شود.

## ۲- نتایج سیستم کمپلمان

(A) **نتیجه C2** شایع‌ترین نقص است که باعث افزایش ابتلاء به عفونت‌های باکتریایی و ویروسی می‌شوند. گاهی اوقات در نقص C2 یا C4 یا C1q با اختلال اصلی به صورت بیماری‌های خودایمنی مثل لوپوس است که این فرآیند ناشی از اختلال در پاکسازی فاکتورهای اینمنی است.

(B) **نتیجه C3** نادر است و باعث عفونت‌های چرکزای شدید و گلومرولونفریت می‌شود.

(C) **نتیجه اجزای انتهایی C5 تا C9** باعث افزایش حساسیت به عفونت‌های راجعه گنوکوکی و منگوکوکی می‌شوند.

(D) **نتیجه در پروتئین‌های تنظیم کمپلمان** باعث التهاب و آسیب سلولی می‌شود. مثلاً **کمبوید مهارکننده C1 (C1-INH)** باعث اختلال اتوژوم غالب آنژیوادم ارثی می‌شود.

C1-INH مهارکننده پروتئازهای بسیاری است مثل کالیکرئین و فاکتور انقادی XII. بنابراین کمبوید آن باعث تولید بیش از حد برادی‌کینین می‌شود که متسع‌کننده قوی عروق است. بنابراین بیماران دچار حملات مکرر ادم در پوست و

حنجره و دستگاه گوارش می‌شوند.

**نکته مهم:** بیماری هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH) و سیندرم همولیتیک اورمیک (HUS) ناشی از نقص در پروتئین‌های تنظیم کننده کمپلمان هستند.

انتقال جنسی ایدز در صورت حضور بیماری‌های دیگر تناسلی مثل زخم‌ها افزایش می‌یابد.

۲ - انتقال تزریقی در افرادی که محصولات خونی آلوده دریافت کرده‌اند مثل هموفیلی‌ها یا استفاده از سوزن مشترک رخ می‌دهد. این راه انتقال در حال کاهش است.

۳ - انتقال مادر به نوزاد علت اصلی ایدز در کودکان است. مادران آلوده به سه طریق ویروس را به نوزاد منتقل می‌کنند:

- (A) در رحم از طریق انتشار جفتی
- (B) در طول زایمان از کانال زایمان آلوده که شایع‌ترین روش است
- (C) پس از تولد از راه شیر مادر

در صورت بار ویروسی بالای مادر و کاهش سلول‌های CD4<sup>+</sup> و التهاب پرده کوریوآمنیون احتمال انتقال ویروس به جنین افزایش می‌یابد.

**نکته مهم:** عفونت HIV از طریق تماس در خانه، یا محیط کار یا مدرسه یا نیش پشه یا حشرات انتقال نمی‌یابد. خطر انتقال در میان پرسنل بهداشتی بسیار کم است.

**نکته مهم:** خطر مثبت شدن سرم پس از ورود اتفاقی سوزن آلوده  $0.3\%$  است که در صورت شروع درمان ظرف ۱ تا ۲ روز خطر کاهش می‌یابد.

### ویژگی‌های HIV

HIV یک رتروویروس غیر تغییر شکل دهنده است که از خانواده لنتویروس می‌باشد. این ویروس دو شکل متفاوت دارد: HIV-1 و HIV-2. HIV-2 عمدها در هند و آفریقای غربی وجود دارد اما HIV-1 علت اصلی ایدز در آفریقای مرکزی، اروپا و آمریکا است.

### ساختار ویروس

ویروس کروی است و حاوی یک هسته مترکم الکترونی و مخروطی شکل است که توسط پوشش لیپیدی مشتق از غشای سلول میزبان احاطه می‌شود.

هسته ویروس حاوی پروتئین‌های زیر است:

۱ - پروتئین کپسید اصلی P24

۲ - پروتئین نوکلئوکپسید P7/P9

۳ - دو کپی از RNA ژنومی ویروس

۴ - سه آنزیم ویروسی (پروتئاز و ترانسکریپتاز معکوس و

جدول ۱۴-۵. دلایل نقص‌های ایمنی ثانویه (اکتسابی)

علت	مکانیسم
عفونت ویروس نقص ایمنی	کاهش سلول‌های T یاریگر
انسان	CD4 <sup>+</sup>
درمان‌های سرطان با	کاهش پیش‌سازهای مغز
شیمی‌درمانی و اشعه درمانی	استخوان برای تمام لکوسیت‌ها
درگیری مغز استخوان توسط سرطان‌ها (متاستاز، لوسیمی‌ها)	کاهش تکامل لکوسیتی به دلیل جابجایی پیش‌سازها
سوء‌تفذیه پروتئین-انزیم (کالری)	اختلالات متاپولیکی مانع بلوغ و عملکرد لکوسیتی می‌شود
برداشت طحال	کاهش فاگوسیتوز میکروب‌ها

### سندروم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS)

AIDS ناشی از ویروس HIV است که یک رتروویروس است و باعث سرکوب ایمنی شدید و ابتلا به عفونت‌های فرصت‌طلب و نئوپلاسم‌های ثانویه و تظاهرات عصبی می‌شود.

### اپیدمیولوژی

۱ - مردان هم‌جنس باز یا دارای رابطه جنسی با هر دو جنس  $50\%$  موارد ابتلا هستند.

۲ - تماس جنسی با افراد جنس مخالف حدود  $20\%$  موارد ابتلا هستند.

۳ - معتادان تزریقی حدود  $20\%$  موارد هستند.

۴ - افراد مبتلا به هموفیلی که فاکتور ۸ یا ۹ دریافت کرده‌اند  $40\%$  موارد هستند.

۵ - گیرندگان خون کامل یا اجزای خونی آلوده  $1\%$  هستند.

**نکته:** فرزندان مادران مبتلا تشکیل دهنده  $2\%$  موارد ایدز در کودکان هستند.

### راه‌های انتقال ویروس

۱ - انتقال جنسی بیش از  $75\%$  موارد را شامل می‌شود. ویروس از طریق خراسیدگی‌های مخاط رکتوم یا واژن یا دهان وارد بدن فرد گیرنده می‌شود و به دو طریق انتشار می‌یابد. (A) تلقیح مستقیم به عروق خونی که شکافدار شده (B) آلودگی سلول‌های دندربیتیک یا سلول‌های CD4<sup>+</sup> درون مخاط.

ناشی از دست رفتن سلول‌های  $CD4^+$  و عملکرد ناقص سلول‌های T یاریگر می‌باشد.

### چرخه زندگی HIV

#### (A) عفونت سلول توسط ویروس HIV

HIV از طریق CD4 به عنوان گیرنده و گیرنده‌های کمکاین‌ها وارد سلول لنفوسیت می‌شود. ابتدا gp120 به یاریگر می‌باشد. HIV به CD4 متصل می‌شود و به همین دلیل ویروس تمایل به لنفوسیت T و ماکروفاژها و سلول‌های دندان‌بیتیک دارد. سپس ویروس باید به مولکول‌های دیگر سطح سلول متصل شود که از طریق اتصال gp120 به گیرنده‌های کمکاین است. گیرنده‌های کمکاین به ویژه CXCR4 و CCR5 این کار را انجام می‌دهند.

**نکته مهم:** گونه‌های R5 ویروس تمایل به منوسیت‌ها دارند و نام دارند ولی گونه‌های X4 تمایل به لنفوسیت T دارند و T-tropic هستند.

در مرحله بعد تغییر شکل فضایی در gp41 رخ می‌دهد که باعث آشکارشدن یک منطقه هیدروفویبیک در رأس gp41 به نام پیپید الحقی می‌گردد. که این پیپید به غشاء سلولی هدف وارد می‌شود (سلول T یا ماکروفاژ) و باعث الحقی ویروس با سلول HIV میزبان می‌شود. پس از الحقی، هسته ویروسی حاوی ژنوم HIV وارد سیتوپلاسم سلول می‌شود.

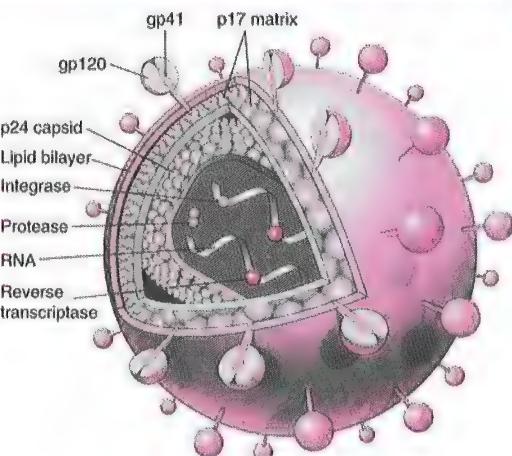
**نکته مهم:** پلی‌مورفیسم در ژن CCR5 مسؤول اختلاف در حساسیت افراد نسبت به عفونت است و افرادی که جهش در این ژن دارند نسبت به ایدز مقاومند.

#### (B) تکثیر ویروسی

پس از ورود ژنوم RNA ویروس به سلول میزبان، رونویسی معکوس شروع می‌شود که باعث سنتز مکمل DNA دورشته‌ای می‌شود (DNA پروویروس یا cDNA).

در سلول T خاموش، cDNA در سیتوپلاسم به شکل خطی باقی می‌ماند. در سلول T در حال تقسیم cDNA حلقوی می‌شود و وارد هسته شده و با ژنوم میزبان یکی می‌شود. پس از آن ممکن است ویروس مدت‌ها خاموش باشد و عفونت نهفته بماند.

فعال شدن سلول T باعث تکمیل چرخه زندگی ویروس شده و باعث مرگ سلول آلوده می‌شود. فعال شدن سلول T توسط آنتی‌ژن‌ها یا سایتوکاین‌ها، چندین فاکتور رونویسی از جمله NF- $\kappa$ B را افزایش می‌دهد که از سیتوزول به هسته



شکل ۱۴-۵. ساختار ویروس ویروس نقص ایمنی انسان ۱ (HIV). ذره ویروسی توسط یک دو لایه لیپیدی مشتق از سلول میزبان پوشیده می‌شود و توسط گلیکوپروتئین‌های ویروسی gp41 و gp120 نشانه دار می‌شود.

اینتگراز

P24 فراوان ترین آنتی‌ژن ویروس است که برای تشخیص آزمایشگاهی نیز به کار می‌رود.

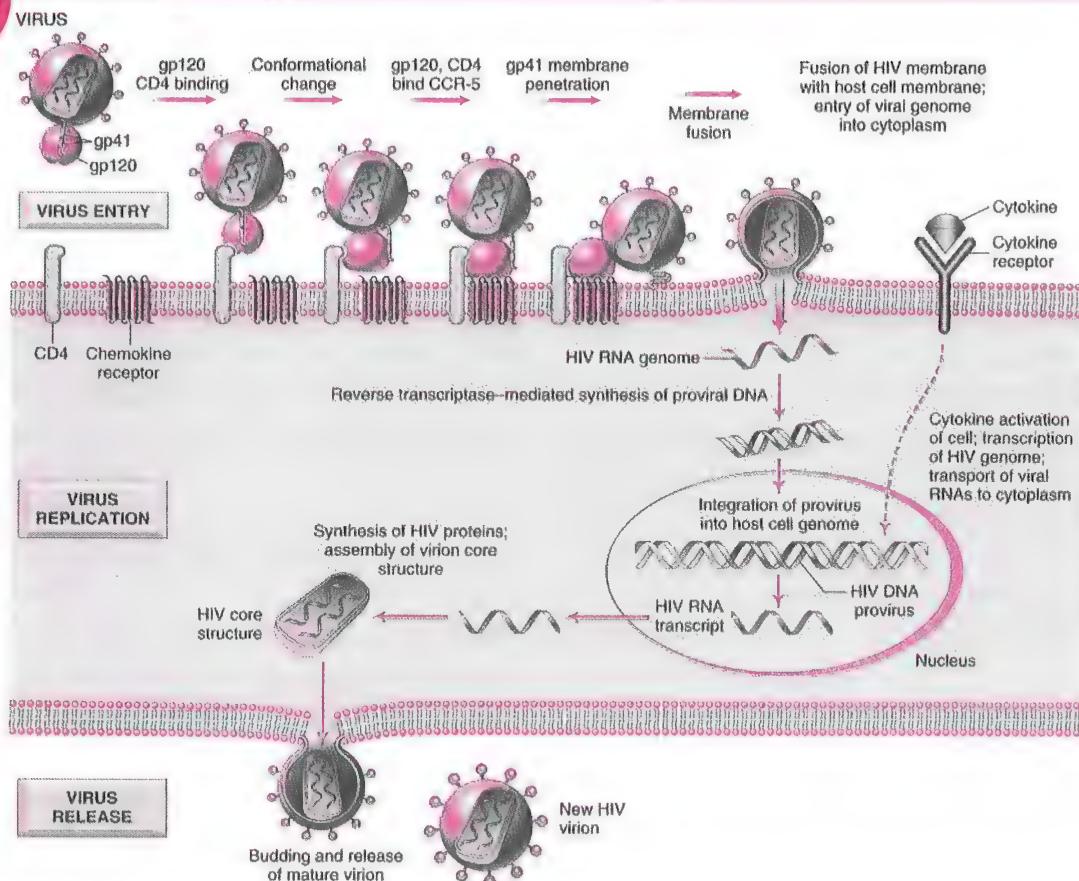
هسته ویروس توسط ماتریکس پروتئین P17 احاطه می‌شود که زیر پوشش ویروسی قرار دارد. دو گلیکوپروتئین ویروسی gp120 و gp41 روی پوشش ویروسی قرار دارند. ژنوم ویروس حاوی ژن‌های اصلی gag و pol و env است.

البته ژن‌های فرعی مثل tat و vpr هم هستند که سنتز و یکپارچگی ویروس را تنظیم می‌کنند. عدمه تغییر و تنوع در ویروس مربوط به گلیکوپروتئین‌های پوششی است. براساس تنوع ژنتیکی HIV-1 سه زیرگروه دارد: ۱) (اصلی)، ۲) (خارجی) و ۳) (O نه M نه N).

ویروس‌های M شایع‌ترین گروه در جهان هستند و چند زیرگروه دارند که از A تا K می‌باشند و از میان آنها زیرگروه B شایع‌ترین فرم در اروپا و آمریکا است ولی در تایلند E شایع‌تر است.

### پاتوژن عفونت HIV

اهداف اصلی عفونت HIV دستگاه اعصاب مرکزی و سیستم ایمنی هستند. ویژگی اصلی بیماری نقص ایمنی شدید است که



شکل ۵-۱۳. چرخه زندگی HIV. مراحلی را از ورود ویروس تا تولید ویریون‌های عفونی را نشان می‌دهد.

مستقیم ویروس است. در سلول میلیارد‌ها ذره سلولی ساخته می‌شوند که نهایتاً باعث مرگ سلول می‌شوند. در ابتدا سیستم ایمنی توانایی جایگزینی سلول‌های T مرده را دارد، ولی به مرور این توانایی کاهش می‌یابد.

مکانیسم‌های کشتن مستقیم سلول T عبارتند از: نقص در تولید پروتئین‌ها و تداخل توسط پروتئین‌های ویروسی و افزایش نفوذپذیری غشاء پلاسمایی ناشی از جوانه‌زدن ذرات ویروسی. مکانیسم‌های غیرمستقیم ویروس در از دست رفتن عملکرد سلول‌های T عبارتند از:

۱ - فعال شدن مزمن سلول‌های غیرآلوده که باعث آپوپتوز آنها می‌شود.

۲ - عفونت HIV در اعضای لنفاوی باعث تخریب ساختار فولیکولی آنها می‌شود.

می‌روند. در هسته NF- $\kappa$ B به توالی‌های تنظیمی ژن‌های متعدد متصل شده و باعث القای رونویسی می‌شود. توالی‌های تکرار طولی انتهایی در مجاورت ژنوم HIV دارای مناطق اتصالی برای NF- $\kappa$ B هستند و بنابراین اتصال فاکتور رونویسی، بیان ژن ویروسی را فعال می‌کند.

بنابراین القای NF- $\kappa$ B باعث فعال شدن رونویسی DNA بروویروسی می‌شود و در نهایت باعث تولید ویریون‌ها و مرگ سلول می‌شود.

البته TNF و دیگر سایتوکاین‌ها نیز فعالیت NF- $\kappa$ B را تحریک می‌کنند. این وضعیت تکثیر ویروس در سلول، انهدام از درون نام دارد.

**(C) مکانیسم تخلیه سلول‌های T و آزادشدن ویروس**  
از دست رفتن سلول T CD4 $^{+}$  ناشی از اثرات سایتوپاتیک

بیان می‌کنند) در بافت‌های لنفاوی و مرگ سلول‌ها مشخص می‌شود. در این مرحله لنفوسيت‌های زیادی از بین می‌روند.

در بافت‌های لنفاوی سلول‌های دندریتیک ویروس را منتقل می‌کنند و فولیکول‌ها درگیر می‌شوند. در این مرحله تعداد زیادی ذرات HIV در خون حضور دارند.

ظرف ۳ تا ۶ هفته اول، ۴۰ تا ۹۰٪ افراد آلوده مبتلا به HIV سندروم حاد می‌شوند که با ناخوشی محدود و علائم گلودرد و درد عضلانی و تب و کاهش و خستگی و شبه‌آنفلوانزا مشخص می‌شود. راش و اسهال و لنفادنوباتی و استفراغ نیز رخ می‌دهد. این وضعیت ۲ تا ۴ هفته بعد رفع می‌شود. با انتشار عفونت پاسخ سلولی و همواران شکل می‌گیرد و پس از ۳ تا ۷ هفته آنتی‌بادی تولید می‌شود و سلول‌های T سیتوکسیک CD8<sup>+</sup> ظاهر می‌شوند. این عوامل ویروس را کنترل می‌کنند و به این ترتیب تا هفته ۱۲ ویرمی به میزان اندک اما قابل ریدایی می‌رسد.

**۲- فاز مزمن:** در این مرحله گره‌های لنفاوی و طحال محل تکثیر و تخریب سلول هستند. این مرحله دوره نهفتگی بالینی نیز نام دارد، زیرا علائم بالینی ندارد.

تعداد کمی از سلول‌های T خون آلوده به ویروس هستند ولی تخریب سلول‌های T عمده‌ای در بافت‌های لنفاوی رخ می‌دهد. به تدریج تعداد سلول‌های CD4<sup>+</sup> T کاهش می‌یابد.

**۳- بیماری AIDS** فاز نهایی است که با تخریب دفاع میزان و افزایش شدید ویروس‌ها در پلاسمما و بیماری بالینی شدید و کشنده مشخص می‌شود.

بیمار با تب طولانی مدت (بیش از ۱ ماه) و خستگی و کاهش وزن و اسهال مراجعه می‌کند. سپس عفونت‌های فرست طلب و نتیوالاسم‌های ثانویه یا بیماری عصبی ظاهر می‌شوند و در اینجا بیمار مبتلا به AIDS شده است.

وسعت ویرمی به صورت سطح HIV-RNA در خون اندازه‌گیری می‌شود و یک مارکر مفید از پیشرفت بیماری و درمان است.

در بیمار ممکن است بار ویروسی مدت‌ها ثابت بماند که این سطح، نقطه‌ تنظیم ویروسی نام دارد و عامل پیش‌بینی وضعیت پیشرفت بیماری است.

CDC براساس تعداد سلول T CD4<sup>+</sup> بیماران را به سه دسته تقسیم کرده است:

۱- دارای بیش از  $500/\mu\text{L}$  سلول

۲- دارای  $200-499/\mu\text{L}$  سلول

۳- دارای کمتر از  $200$  سلول در میکرولیتر

۳- الحق سلول‌های آلوده و غیرآلوده باعث تشکیل سلسله‌شیوه یا سلول غول‌آسا می‌شود. این سلول‌ها ظرف چند ساعت از بین می‌روند.

۴- نقاچیس کیفی در عملکرد سلول T مثل کاهش در تکثیر، کاهش در پاسخ نوع  $\text{T}_{\text{H}1}$  نسبت به نوع  $\text{T}_{\text{H}2}$ ، نقاچیس در ارسال سیگنال داخل سلولی و از دست رفتگی زیرگروه‌های خاطره‌ای سلول‌های یاریگر  $\text{T CD4}^{+}$

وجود عفونت مزمن یا عفونت نهفته ویزگی مهم عفونت HIV است. ژنوم الحق شده به میزان می‌تواند تا سال‌ها بدون بیان باقی بماند و حتی درمان ضد ویروسی هم توان از بین بدن آنها را ندارد. معمولاً  $0.5\%$  سلول‌های  $\text{T CD4}^{+}$  به طور نهفته آلوده هستند.

## پاتوژن عفونت HIV در سلول‌های ایمنی غیر از سلول T

۱- ماکروفازها. در بافت‌های خاص مثل ریه و مغز ماکروفازها درگیر هستند. ماکروفازها به اثرات سایتوپاتیک ویروس مقاوم هستند و معمولاً مخزن عفونت می‌مانند و محل تکثیر می‌باشند.

۲- سلول‌های دندریتیک، سلول‌های دندریتیک مخاطری ویروس را به گره‌های لنفاوی منتقل می‌کنند. سلول‌های دندریتیک لنفاوی نیز مخزن ویروس هستند.

۳- سلول‌های B سلول‌های B نمی‌توانند توسط HIV آلوده شوند اما اختلالات دیگری را نشان می‌دهند.

به عنوان مثال فعلاندن خودبخودی سلول B و هیبرگاما‌گلوبولینمی به دلیل فقدان نقش کمکی سلول‌های T رخ می‌دهد.

## پاتوژن درگیری دستگاه اعصاب مرکزی

ماکروفازها و میکروگلی‌های CNS انواع اصلی سلول در مغز هستند که درگیر می‌شوند. سویله‌های HIV در مغز فقط از نوع M-tropic هستند. نقص عصبی به طور غیرمستقیم ناشی از محصولات ویروسی و فاکتورهای محلولی است که توسط میکروگلی‌های آلوده تولید می‌شوند مثل IL-1 و TNF و IL-6.

**نکته مهم:** نورون‌ها به طور مستقیم به ویروس آلوده نمی‌شوند.

## شرح حال و سیر بالینی بیماری

۱- **فاز حاد:** ویروس از سطوح مخاطری وارد شده و عفونت حاد ایجاد می‌کند که با عفونت سلول‌های T CD4<sup>+</sup> که CCR5 را

## ویژگی‌های بالینی ایدز

### ۱- عفونت‌های فرمات طلب

این عفونت‌ها عامل اصلی مرگ در بیماران ایدز هستند.  
(A) ۱۵ تا ۳۰٪ افراد مبتلا به پنومو سیستیس می‌شوند.

(B) کاندیدیازیس شایع‌ترین عفونت قارچی در بیماران ایدز است و در حفره دهان و مری و واژن شایع‌تر است. کاندیدیازیس دهانی نشانه پیشرفت بیماری است.

(C) سیتومگالوویروس (CMV) معمولاً چشم و گوارش را درگیر می‌کند.

- کوریبورتینیت در ۲۵٪ موارد دیده می‌شود.

- رتینیت CMV فقط در بیماران دارای CD4<sup>+</sup> T کمتر از ۵۰ رخ می‌دهد.

- عفونت گوارشی به صورت ازو فاژیت یا کولیت زخمی است.

(D) عفونت با مایکوباکتریوم‌های آتیپیک (عمدتاً مایکوباکتریوم آویوم-ایتراسولو) در مراحل انتها‌یی بیماری رخ می‌دهد.

- عفونت سل در دنیا ۱٪ عل مگ را شامل می‌شود ولی در آمریکا نادر است. سل عمدتاً به صورت سل ریوی نهفته یا ریوی جدید است.

(E) کریپتوکوکوزیس در ۱۰٪ بیماران رخ می‌دهد. منثیت تظاهر اصلی آن است.

(F) توکسپولاسزموزیس باعث انسفالیت می‌شود و عامل ۵٪ تمام ضایعات توده‌ای CNS است.

(G) ویروس JC یک پاپوویروس است که عامل مهم عفونت CNS در ایدز است و باعث لکوانسفالوپاتی چندکانوئی پیشرونده می‌شود.

(H) عفونت هرپس سیمپلکس باعث زخم‌های جلدی و مخاطی دهان و مری و تناولی و پرینه می‌شود.

(I) اسهال مداوم ناشی از تکیاخته‌های روده‌ای یا باکتری‌ها است.

### ۲- تومورها

برخی تومورها به عنوان تومورهای تعریف کننده ایدز هستند که شامل سارکوم کاپوسی، لنفوم سلول B، سرطان سرویکس زنان و سرطان مقعد در مردان هستند.  
بسیاری از آنها ناشی از ویروس‌های DNA دار انکوژن

گروه‌های بالینی	CDC			گروه‌های عفونت HIV در طبقه‌بندی	
	CD4 <sup>+</sup> T سلول				
	۳	۲	۱		
	۲۰۰ >	۲۰۰-۴۹۹	۵۰۰ ≤	cell/µL	
	cell/µL	cell/µL	cell/µL	cell/µL	
A. بدون علامت:	A3	A2	A1	A. بدنی HIV (اولیه) یا لسفادنوباتی منتشر پایدار	
B. دارای علامت:	B3	B2	B1	B. نه در شرایط C در شرایط	
C. شرایط حاکی از AIDS: بیماری ساختاری، بیماری عصبی یا نئوپلاسم					

### موارد خاص سیر بالینی

در حالت معمول اکثر بیماران پس از یک دوره ۷ تا ۱۰ ساله به ایدز دچار می‌شوند ولی استثنایاً وجود دارند که عبارتند از:

۱- افراد با پیشرفت سریع. در این افراد فاز مزمن ۲ تا ۳ سال طول می‌کشد.

۲- بیماری غیرپیشرونده طولانی مدت. یعنی این افراد بدون درمان ۱۰ سال یا بیشتر بدون علائم می‌مانند و تعداد سلول‌های CD4<sup>+</sup> ثابت دارند و معمولاً کمتر از ۵۰۰ نسخه RNA در هر mL خون دارند.

۳- افراد کنترل کننده خاص که سطح ویروسی آنها غیرقابل ردیابی است (کمتر از ۵ تا ۷۵ نسخه RNA در هر mL).

نکته مهم: اکثر این حالات مربوط به وضعیت ایمنی میزبان هستند. ممکن است سطح بالایی از پاسخ سلول T CD4<sup>+</sup> و CD8<sup>+</sup> وجود داشته باشد.

وراثت آل‌های خاص HLA نیز با مقاومت به بیماری ارتباط دارد.

در انکوژن‌های Myc و Bcl6 همراه‌هند که این جهش‌ها در هنگام تکثیر سلول‌های B و تنوع در ژن‌های ایمونوگلوبین سلول‌های B در مراکز زایا رخ داده‌اند.

لتفوم دیگر هوجکین است که ناشی از آلدگی با EBV می‌باشد. در این موارد سلول ریداشترنبرگ آلوه به ویروس EBV است.

**نکته مهم:** EBV می‌تواند باعث لکوپلاکی موبی دهان (برآمدگی سفید روی زبان) شود که ناشی از تکثیر سلول سنگفرشی مخاط دهان است.

**نکته مهم:** در بیماران ایدز، کارسینوم گردن رحم و سرطان مقعد شایع‌تر که هر دو با عفونت پاپیلوماویروس انسانی ارتباط دارند.

### ۳ - بیماری دستگاه اعصاب مرکزی

درگیری CNS در ایدز شایع است. ۹۰٪ بیماران شکلی از اختلالات عصبی شامل مننگوآنسفالیت ویروسی خودمحدود شونده یا منژیت آسپتیک، میلوباتی واکوئلر، نوروباتی محیطی و انسفالوپاتی عصبی شناختی ناشی از HIV می‌باشند.

### ریفت‌شناسی

تغییرات بافت‌ها در ایدز اختصاصی و تشخیصی نیستند. در گره لنفاوی در مراحل اولیه هیپرپلازی شدید فولیکول‌های سلول‌های B را نشان می‌دهد و مناطق جبهای (mantle) نازک شده‌اند و مراکز زایگر به مناطق بین فولیکولی گسترش یافته‌اند.

با پیشرفت بیماری، تکثیر سلول‌های B کاهش یافته و باعث الگوی درهم پیچیده گره لنفاوی می‌شود. لنفوسيت‌ها از بین می‌روند و شبکه سلول‌های دندربیتیک تخلیه می‌شود و مراکز زایا هیالینه می‌شوند. در نتیجه، این گره‌های لنفاوی آتروفیک و سوخته هستند و ممکن است تعداد زیادی عوامل فرست‌طلب در آنها وجود داشته باشند. در مراحل پیشرفت، طحال و تیموس هم تبدیل به جزایر ماد زاید و عاری از لنفوسيت می‌شوند.

**نکته مهم:** تنها ارگانی که در ایدز تغییرات ریخت‌شناسی اختصاصی دارد مغز می‌باشد.

### درمان دارویی ضد رترووویروسی

داروهای جدید ضد رترووویروسی، ترانسکریپتاز معکوس یا پروتئاز یا اینتگراز ویروسی را هدف قرار می‌دهند. ترکیبی از سه

هستند مثل ویروس سارکوم کاپووسی، پاپیلوماویروس و EBV. زیرا این ویروس‌ها عفونت‌های نهفته ایجاد می‌کنند که در افراد سالم تحت کنترل است. اما در افراد دچار ایدز به دلیل ضعف ایمنی، عفونت از کنترل خارج شده و سلول‌های آلوه به ویروس دچار بدخیمی می‌شوند.

**(A) سارکوم کاپووسی.** یک تومور عروقی است که تا ۳۰٪ مردان را درگیر می‌کند. ضایعات آن با تکثیر سلول‌های دوکی شکل اندوتیلیال و سلول‌های عضلانی صاف مشخص می‌شوند. ضایعات KS ارتشاگات سلول‌های التهابی مزمن نیز دارند.

KS ناشی از هرپس ویروس KS (KSHV) است که هرپس ویروس ۸ (HHV8) نیز نام دارد. این ویروس عفونت نهفته ایجاد می‌کند و چندین پروتئین تولید می‌کند که باعث مهار آپوپتوز می‌شوند. این پروتئین‌ها شامل تنظیم کننده چرخه سلولی سیکلین D و مهارکننده P53 هستند.

سلول‌های دوکی شکل تومور فاکتورهای التهابی و رگزا تولید می‌کنند که باعث تکثیر عروقی می‌شوند و باعث بقای سلول‌های دوکی می‌شوند.

**نکته مهم:** سارکوم کاپووزی در زمینه ایدز با سارکوم کاپووزی نوع تک‌گیر متفاوت است. چرا که تومور در زمینه ایدز معمولاً گستره‌تر بوده و پوست و غشاء‌های مخاطی و گوارش و ریه‌ها و غدد لنفاوی را درگیر می‌کند و تهاجمی‌تر است.

**(B) لتفوم.** یکی دیگر از تومورهای تعریف کننده ایدز است. ۵٪ افراد مبتلا به ایدز با لتفوم مراجعه می‌کنند و ۵٪ نیز در طول سیر بالینی دچار لتفوم می‌شوند.

دو مکانیسم در بروز لتفوم دخیل است.

(الف) از آنجا که ایمنی سلول T برای کنترل تکثیر سلول‌های B آلوه به ویروس KSHV و EBV لازم است، بنابراین از بین رفتن سلول‌های T باعث تکثیر سلول‌های B می‌شود که به ویژه به دلیل ویروس EBV است. این تومورها اغلب در مناطق خارج از گره لنفاوی ایجاد می‌شوند مثل CNS، کره چشم، روده و ریه‌ها.

– بیماران ایدزی مستعد لتفوم‌های نادری هستند که با افیوزن بدخیم همراه‌هند مثل لتفوم افیوزن اولیه که در آن هر دو نوع ویروس EBV و KSHV وجود دارند.

(ب) هیپرپلازی سلول B در مراکز زایگر هیپرپلازی سلول‌های B با سطح بالای تکثیر و جهش‌ها همراه است که ممکن است باعث ایجاد تومور شود.

مثلاً لتفوم بورکیت و لتفوم سلول B بزرگ متنشر با جهش

۹۵٪ آمیلوئید متشكل از پروتئین‌های فیریل و ۵٪ از گلیکوپروتئین‌ها است.

سه شکل اصلی آمیلوئید عبارتند از:

- ۱ - AL با زنجیره سبک متشكل از زنجیره سبک ایمونوگلوبین یا قطعاتی از انتهای آمینی زنجیره سبک است.
- ۲ - AA متشكل از پروتئین مشتق از پروتئولیز یک پروتئین بزرگ سرم به نام SAA (پروتئین آمیلوئید سرمی) که در کبد تولید می‌شود.

۳ -  $\beta$  آمیلوئید ( $A\beta$ ) که بر اثر پروتئولیز گلیکوپروتئین غشایی بزرگتری به نام پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید ایجاد می‌شود. در آمیلوئیدوز تجمعات پروتئین چهار چین خودگی غیرطبيعي توسط پروتئازوم تخریب نمی‌شوند و پروتئین‌های فیریلی در خارج سلول به صورت فیریل رسب می‌کنند.

- ۱ - پروتئین‌های سازنده فیریل ها به دو گروه تقسیم می‌شوند. ۱ - پروتئین‌های طبیعی که دارای تمایل ارثی به تجمع و تشکیل فیریل هستند.
- ۲ - پروتئین‌های چهش یافته که مستعد بد پیچ خوردن و تجمع هستند.

### انواع بیماری‌های بالینی در آمیلوئیدوز

آمیلوئید ممکن است محدود به یک عضو باشد مثل قلب یا سیستمیک باشد.

الگوی سیستمیک ممکن است اولیه باشد یعنی با تکثیر پلاسماسیل همراه باشد و یا ثانویه باشد که عارضه‌ای از التهاب و تخریب مزمن است.

### ۱ - آمیلوئیدوز اولیه همراه با تکثیر پلاسماسیل

آمیلوئیدوز در این گروه از نوع AL است. این نوع شایع‌ترین شکل آمیلوئیدوز است و ناشی از تکثیر کلونال پلاسماسیل‌ها است که ایمونوگلوبین غیرطبيعي تولید می‌کنند.

AL در ۵ تا ۱۵٪ افراد مبتلا به مالتیپل میلوم رخ می‌دهد. زنجیره‌های سبک آزاد و جفت نشده<sup>۸</sup> یا  $\beta$  (که بنس جونز نام دارند) مستعد تجمع و رسب می‌باشد. زنجیره سبک  $\beta$  با احتمال ۶ برابر بیشتر از K رسب می‌کند.

**نکته مهم:** اکثر افراد میلوم چهار آمیلوئیدوز نمی‌شوند و اکثر افراد مبتلا به آمیلوئیدوز AL هم دارای میلوم نیستند.

**نکته مهم:** در موارد بسیاری AL به صورت اولیه رسب می‌کند. در این موارد زنجیره‌های سبک آزاد را می‌توان در خون و ادرار

دارو در یک بیمار علامدار باعث کاهش تکثیر ویروسی به کمتر از آستانه شناسایی ۵۰ نسخه در میلی‌متر می‌شود.

وقتی که ویروس سرکوب شد، سلول‌های T به آرامی افزایش می‌یابند. درمان ضد رترووویروسی احتمال عفونت‌ها و همچنین انتقال از مادر آلوهه به نوزاد را کاهش می‌دهد. چند عارضه جدید بر اثر درمان ضد رترووویروس بروز می‌کند.

۱ - برخی موارد با وجود کاهش بار ویروسی و افزایش سلول‌های T دچار بدتر شدن بالینی می‌شوند که این حالت سندروم التهابی بازسازی ایمنی نام دارد. این وضعیت ناشی از پاسخ تنظیم نشده میزبان به حجم بالای آنتی‌ژن‌های تولید شده توسط میکروبها می‌باشد.

۲ - عوارض جانبی داروهای رترووویروسی شامل لیبوآتروفی و تجمع لیپیدها و افزایش لیپیدها و مقاومت به انسولین و نوروپاتی محیطی و بیماری کبدی و کلیوی و قلبی زودرس می‌باشند.

۳ - افزایش بیماری‌های غیروابسته به ایدز مثل سرطان و تشید بیماری قلبی عروقی **نکته مهم:** با وجود درمان ضد رترووویروس همچنان پیش‌آگه‌ی بیماران ایدزی چندان مطلوب نیست. لذا مهم‌ترین استراتژی‌های مقابله با ایدز پیشگیری و سنجش سلامت عمومی هستند.

### آمیلوئیدوز

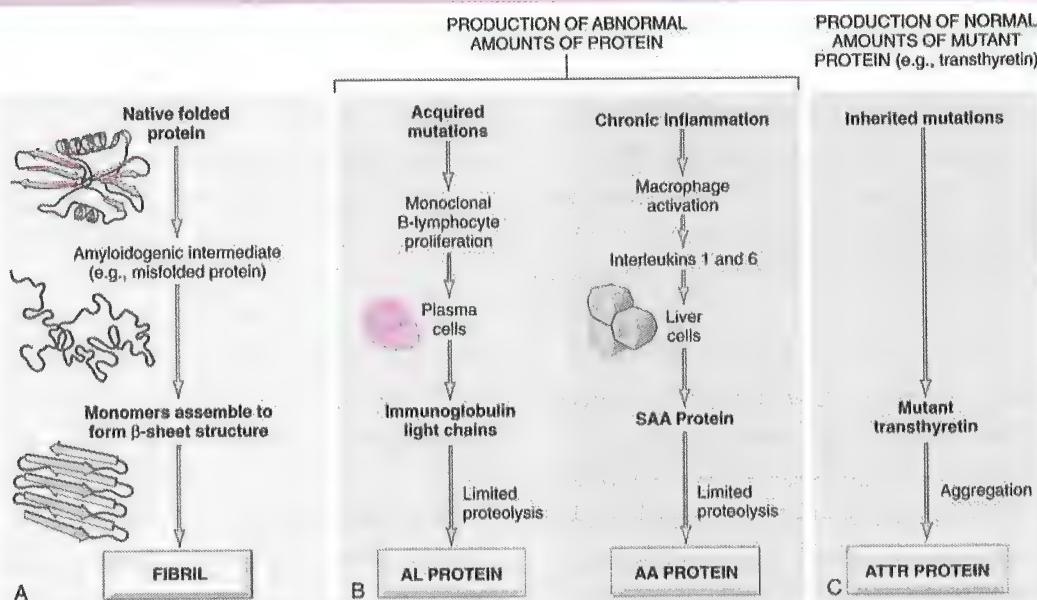
یک شرایط ناشی از اختلالات متعدد است که رسبات خارج سلولی پروتئین‌های رشته‌ای مسئول تخریب بافتی و اختلال عملکردی هستند.

این رسبات فیریلی شامل پروتئین‌های رشته‌ای بدبیچ خورده‌ای هستند که به پروتئوگلیکان‌ها و گلیکوزآمینوگلیکان متصل می‌شوند و حاوی قندهای باردار هستند که به آنها ظاهری مشابه نشاسته را می‌دهند.

### پاکورن

حداقل ۳۰ نوع پروتئین مختلف می‌توانند تجمع یافته و رسبات آمیلوئید تشکیل دهند.

این رسبات از فیریل‌های غیرمنشعب تشکیل شده‌اند که هر کدام از آنها از پلی‌پپتیدهای درهم بافتی در یک شکل فضایی صفحه‌ای چین خورده به شکل  $\beta$  تشکیل شده‌اند.



شکل ۵-۱۴. پاتوژن آمیلوئیدوز. (A) مکانیسم کلی تشکیل فیبریل‌های آمیلوئیدی. (B) تشکیل آمیلوئیداز تولید بیش از حد پروتئین‌هایی که مستعد بد پیچ خودگی هستند. (C) تشکیل آمیلوئید از پروتئین جهش یافته.

### ۳- آمیلوئیدوز خانوادگی ارثی

(A) شایع‌ترین وضعیت خانوادگی، بیماری تب خانوادگی مدیرانه (FMF) است که اتوزوم مغلوب بوده و در نژادهای خاص شایع است.

در این بیماری تولید بیش از حد اینترلوکین ۱ باعث خودتلهایی می‌گردد و با حملات تب و التهاب سطوح سروزی FMF مثلاً پلوریت و پریتونیت و سینوویت ظاهر می‌گردد. ژن پروتئین پیرین را کد می‌کند که باعث فروکش پاسخ التلهایی نوتروفیل‌ها می‌گردد. در این بیماری آمیلوئید از نوع AA است. (B) گروه دیگر بیماری‌های فامیلی به صورت اتوزوم غالب هستند و ناشی از رسوب فیبریل‌های ترانس‌تیروتین جهش یافته (TTR) می‌باشند. TTR ناقل هورمون تیروکسین است. در برخی خانواده‌ها این رسوبات عمدتاً در اعصاب محیطی به صورت پلی‌نوروپاتی آمیلوئید فامیلی دیده می‌شوند، در حالی که در خانواده‌های دیگر به صورت رسوبات قلبی هستند و باعث کاردیومیوپاتی می‌شوند.

### ۴- آمیلوئیدوز ناشی از دیالیز

بیماران تحت دیالیز طولانی دچار رسوبات ناشی از

یافت و تعداد پلاسماسل‌ها هم در مغز استخوان افزایش دارد.

### ۲- آمیلوئیدوز سیستمیک و اکنشی

در اینجا رسوبات از پروتئین AA تشکیل شده‌اند و ثانویه به وضعیت التهابی رخ می‌دهند که عبارتند از:

(A) در گذشته بیماری‌های اصلی سل و استئومیلیت مزمن بودند.

(B) امروزه شایع‌ترین علل آمیلوئیدوز واکنشی آرتربیت روماتوئید و اسپوندیلیت انکیلولازن و بیماری التهابی روده است.

**نکته مهم:** شایع‌ترین بیماری مرتبط آرتربیت روماتوئید است و در ۳٪ بیماران آمیلوئیدوز رخ می‌دهد.

(C) معتادان هروئین به دلیل ابتلا به عفونت‌های جلدی دچار آمیلوئیدوز می‌شوند.

(D) سرطان‌های خاص که شایع‌ترین آنها کارسینوم سلول کلیه و لنفوم هوچکین هستند.

**نکته مهم:** در آمیلوئیدوز AA، تولید AA در سلول کبدی توسط اینترلوکین ۱ و ۶ تحریک می‌شود و سطح SAA بالا می‌رود.

### ریفت‌شناشی

در صورت رسوب مقادیر زیاد آمیلوئید عضو مبتلا بزرگ و خاکستری شده و دارای قوام سفت و مووم می‌شود. در بررسی میکروسکوپی رسوبات همیشه خارج سلولی است و اغلب در نواحی مجاور غشاء پایه شروع می‌شود. آمیلوئید رسوب یافته سلول‌ها را تخریب می‌کند. در آمیلوئیدوز پلاسماسلی، رسوبات اطراف عروقی و داخل عروقی شایع است. آمیلوئیدوز در میکروسکوپ نوری به صورت ماده خارج سلولی بی‌شکل و هیالن و صورتی رنگ است. برای افتراق آمیلوئید از موادی مثل کلارن و فیربرین از رنگ‌آمیزی اختصاصی استفاده (Congo Red) می‌شود. شایع‌ترین رنگ قرمز کنگو است (Congo Red) است که آمیلوئید در آن به رنگ صورتی یا قرمز در بافت دیده می‌شود و در زیر نورپلاریزه به صورت انکسار مضاعف سبز واضح می‌باشد که این واکنش در تمام انواع آمیلوئید مشابه است. در میکروسکوپ الکترونی فیریل‌های نازک، نامنظم و بی‌شکل دیده می‌شوند.

### درگیری اعضا در آمیلوئیدوز

۱ - **کلیه.** شایع‌ترین و شدیدترین درگیری را دارد. کلیه ممکن است طبیعی باشد یا چروکیده باشد که ناشی از انسداد عروقی است. آمیلوئید عمدتاً در گلومرول رسوب می‌کند ولی بافت اطراف توبولی و آرتربول‌ها نیز درگیر می‌شوند. رسوب گلومرول در ابتدا باعث ضخیم‌شدن ظریف ماتریکس مزانژیوم می‌شود و بعد پهنه شدن ناهموار غشاء پایه مویرگ‌ها رخ می‌دهد. سپس رسوبات در مزانژیوم و در طول غشاء پایه باعث باریکشدن مویرگ و درهم ریختن کلافه گلومرول می‌شود. در انتهای لومن مویرگ مسدود شده و تبدیل به توده‌های پیوسته مواد آمیلوئید می‌شود.

۲ - **طحال.** طحال ممکن است در ظاهر طبیعی باشد و یا دچار بزرگی شدید شود (تا ۸۰۰ گرم). درگیری طحال ۲ الگوی متفاوت دارد:

(A) طحال Sago که رسوبات محدود به فولیکول‌های طحال است و گرانول‌های کوچک شبیه نشاسته دیده می‌شود. (B) طحال lardaceous که آمیلوئید در دیواره سینوس طحال و بافت همبندی پالپ قرمز رسوب می‌کند. در این نوع رسوبات نمای نقشه مانند در طحال ایجاد می‌کنند.

۳ - **کبد.** ممکن است درگیری خفیف باشد و یا باعث بزرگ شدید کبد شود. آمیلوئید ابتدا در فضای دیس رسوب می‌کند و

میکروگلوبولین می‌شوند. این پروتئین در بیماران نارسایی کلیه بالاست.

علاوه آن به صورت آرتیریت مفصل شانه‌ای- بازوی، سندروم تونل کارپال مج دست و تنوسینوویت فلکسور انگشتان دست است.

### ۵ - آمیلوئیدوز موضعی

رسوبات آمیلوئید محدود به یک بافت یا عضو است. رسوبات ندولار ممکن است ماکروسکوپی یا میکروسکوپی باشند. این رسوبات عمدتاً در ریه، حنجره، پوست، مثانه و اطراف چشم رسوب می‌کنند. اغلب ارتشاج لنفوسيت و پلاسماسل هم وجود دارد.

در برخی موارد نوع آمیلوئید AL است.

### ۶ - آمیلوئیدوز اندوکرین

در تومورهای خاص اندوکرین تولید می‌شوند که عبارتند از: کارسینوم مدولاری تیروئید، تومورهای جزایر پانکراس، فئوکروموسیتوم و کارسینوم تمایز نیافته معده و البته در دیابت نوع ۲ هم دیده می‌شوند.

در این موارد پروتئین رسوبی ممکن است مشتق از پلی‌پپتیدها (کارسینوم مدولاری) یا پروتئین‌ها (پلی‌پپتید آمیلوئید جزیره لانگرهاوس) باشد.

### ۷ - آمیلوئیدوز پیری

به رسوب منتشر آمیلوئید در افراد دهه هفت و هشت زندگی اطلاق می‌گردد. درگیری اصلی در قلب است و آمیلوئیدوز قلبی پیری نیز نام دارد. این بیماران دچار کاردیومیوپاتی محدود کننده و آریتمی می‌شوند.

در این بیماری آمیلوئید مشتق از TTR طبیعی است.

### الگوی درگیری بافتی

۱ - در آمیلوئیدوز AA عمدتاً کلیه‌ها، کبد، طحال و آدرنال و گره لنفی و تیروئید درگیر می‌شوند.

۲ - در AL اغلب قلب و گوارش و مجاری تنفسی و اعصاب محيطی و پوست و زبان درگیر می‌شود.

۳ - در تپ مدیترانه‌ای خانوادگی عمدتاً کلیه‌ها، عروق خونی و طحال و مجاری تنفسی و ندرتاً کبد درگیر می‌شود.

## جدول ۱۶. طبقه‌بندی آمیلوئیدوز

گروه بالینی آسیب‌شناختی	بیماری‌های مرتب از نظر شیمیابی	پروتئین پیش‌ساز مرتب از نظر فیریل اصلی	پروتئین	بیماری‌های مرتب
<b>آمیلوئیدوز سیستمیک (منتشر)</b>				
پرولیفراسیون‌های پلاسماسی همراه با آمیلوئیدوز (آمیلوئیدوز اولیه)	زنجیره‌های سک ایمنوگلوبولین عمدتاً نوع $\lambda$	AL	مالتیپل میلوم و پرولیفراسیون‌های دیگر منوکلونال پلاسماسیل	
<b>آمیلوئیدوز سیستمیک واکنشی (آمیلوئیدوز ثانویه)</b>				
آمیلوئیدوز ارثی	$\beta_2$ میکروگلوبولین	$\beta_2m$	نارسایی کلیوی مزمن	آمیلوئیدوز وابسته به همودیالیز
<b>تب مدیرانه‌ای فامیلی</b>				
نوروپاتی‌های آمیلوئیدوتیک خانوادگی (انواع مختلف)	ترنس‌تیرتین	ATTR		
<b>آمیلوئیدوز پیری سیستمیک</b>				
آمیلوئیدوز موضعی	ترنس‌تیرتین	ATTR	بیماری آزایمر	پیری مغز
<b>آندوکرین</b>				
کارسینوم مدولاری تیروئید	کلسی‌تونین	A cal	دیابت نوع ۲	آندوکرین
جزایر لانگرهانس	پیتید آمیلوئید جزایر لانگرهانس	AIAPP		
آمیلوئیدوز دهلیزی جداگانه	فاکتور ناتریورتیک دهلیزی	AANF		

می‌کند.

### ۸- آمیلوئیدوز اعصاب محیطی و اتونوم در نوروپاتی‌های آمیلوئیدوتیک خانوادگی رخ می‌دهد.

**علائم بالینی**  
آمیلوئیدوز ممکن است تغییر خاصی ایجاد نکند و یا تظاهرات بالینی خفیف و یا جدی و حتی مرگ ایجاد کند که این مسأله به وسعت رسوبات و مناطق درگیر دارد.

تظاهرات عمومی غیراختصاصی به صورت ضعف و کاهش وزن و سبکی سر و غش هستند و سپس درگیری‌های اختصاصی در کلیه و قلب و گوارش باز می‌شوند.

۱- درگیری کلیوی که باعث پروتئینوری و سندروم نفروتیک و نارسایی کلیوی و اورمی می‌شود.

۲- درگیری قلبی باعث نارسایی احتقانی قلب می‌شود ولی شدیدترین عارضه آن اختلال هدایتی و آریتمی است که ممکن

بعد در پارانشیم و سینوزوئیدها رسوبر می‌کند. سپس آتروفی هپاتوپیت‌ها و درگیری عروق و رسوبات سلول‌های کوپفر رخ می‌دهند. معمولاً عملکرد کبد دچار اختلال نمی‌شود.

۴- **قلب.** در هر شکل از آمیلوئیدوز سیستمیک و پیری درگیر می‌شود. قلب بزرگ و سفت می‌شود. رسوبات آمیلوئید در تاحیه زیر آندوکارادی و درون میوکاراد آغاز می‌شود. سپس باعث آتروفی فشاری میوکاراد می‌گردد. رسوبات زیر آندوکارادی باعث تخریب سیستم هدایتی قلب و ناهنجاری در ECG قلب می‌شوند.

۵- **زبان.** رسوبات آمیلوئید در زبان باعث ماکروگلوبسیا (بزرگی زبان) می‌شود که آمیلوئید تشکیل دهنده تومور در زبان نام دارد.

۶- **مجاری تنفسی** به صورت کانوئی یا منتشر از حنجره تا برونشیول‌های انتهایی را درگیر می‌کند.

۷- در **مغز** بیماران دچار آزایمر به صورت پلاک رسوبر

به AL الکتروفورز پروتئین ادرار و سرم انجام می‌شود. در بیوپسی مغز استخوان جمعیت منوکلونال پلاسماسل‌ها دیده می‌شود. سیتی‌گرافی با جزء آمیلوئید سرمی (SAP) نشان‌دار با مواد رادیواکتیو یک تست سریع و اختصاصی است که برای تشخیص بکار می‌رود و همچنین محدوده وسعت آمیلوئیدوز را نشان می‌دهد و برای پیگیری بیماران نیز استفاده می‌شود.

**نکته:** اسپکتروسکوپی توده‌ای روش مفیدی برای شناسایی اجزای آمیلوئید است و بر روی بلوك پارافیني نیز قابل انجام است. این روش برای طبقه‌بندی انواع آمیلوئید بکار می‌رود.

است کشنده باشد. کاردیومیوپاتی محدود کننده و همچنین پریکاردیت مزمن فشارنده هم ممکن است ایجاد شوند.

۳- آمیلوئیدوز زبان باعث بزرگی و عدم انعطاف زبان شده و صحبت کردن و بلعیدن را دشوار می‌کند.

۴- درگیری معده و روده باعث سوء‌جذب و اسهال و اختلال هضم می‌گردد.

۵- آمیلوئیدوز عروقی باعث شکنندگی عروقی و خونریزی می‌شود که ممکن است به صورت خودبجودی یا به دنبال ترورما بروز کند. گاهی اوقات آمیلوئید AL به فاکتور انعقادی X متصل و آن را غیرفعال می‌کند و در نتیجه باعث خونریزی کشنده می‌شود.

### پیش‌آگهی و درمان

پیش‌آگهی در آمیلوئیدوز منتشر ضعیف است و بیماران دچار بقای ۲ ساله دارند. افراد دچار می‌اموا پیش‌آگهی بدتری دارند. آمیلوئیدوز واکنشی سیستمیک پیش‌آگهی بهتری دارد. استراتژی درمان‌های جدید در آمیلوئیدوز عمدتاً بر اصلاح پیچ خوردگی پروتئین‌ها و مهار تشکیل فیبریل‌ها متمرکز است.

### تشخیص

تشخیص با مشاهده رسوبات در بافت است. شایع‌ترین محل بیوپسی، کلیه است. البته در بیماران آمیلوئیدوز سیستمیک از مقعد یا لثه بیوپسی می‌شود. بررسی آسپیره چربی شکمی با رنگ قرمز کنگو نیز برای تشخیص مفید است. در موارد مشکوک

## فصل

# ۶

## نئوپلازی

نئوپلاسم‌ها برای رشد و تغذیه و خونرسانی به میزبان واپسیه هستند.

سرطان دومین علت مرگ و میر در آمریکا پس از بیماری‌های قلبی عروقی است. فهم پاتولوژی سرطان‌ها نقش اساسی در پیشگیری و درمان آنها دارد.

خصوصیات بنیادین سرطان‌ها عبارتند از:

۱ - سرطان اختلال ژنتیکی به علت جهش DNA است. جهش ناشی از مواجهه با عامل جهش زایا است یا اینکه خودبخود به عنوان بخشی از پیری رخ می‌دهد و یا اینکه ناشی از تغییرات اپی‌ژنتیک مثل متیلاسیون DNA و تغییرات اصلاح هیبتون هاست.

۲ - تغییرات ژنتیکی ارثی هستند و از سلول اصلی به سلول‌های دختری منتقل می‌شوند و سلول‌های باقیمانده همواره در معرض انتخاب داروینی هستند، یعنی بقای سازگارترین سلول حفظ می‌شود. در واقع جهش‌هایی که باعث رشد و بقای بیشتر سلول‌ها شوند، باعث انتخاب گروهی از سلول‌ها و تکثیر کلونال آنها می‌شوند. مرحله بعد پیشرفت تumor (progression) است که در آن سرطان‌هایی با زیرمجموعه‌های ژنتیکی مشخص و تهاجم بیشتر تکامل می‌یابند.

۳ - جهش‌ها و تغییرات اپی‌ژنتیک به سلول‌های سرطانی ویژگی‌هایی می‌دهند که شاهد علامت‌های سرطان نام دارند.

### نامگذاری نئوپلاسم‌ها

نئوپلازی به معنای رشد جدید است و سلول‌های نئوپلاستیک سلول‌های تغییر شکل یافته‌ای هستند که بدون توجه به اثرات تنظیمی، به تکثیر و رشد ادامه می‌دهند. در واقع سلول‌های نئوپلاستیک خودمختار هستند (autonomy).

### تومورهای خوش‌خیم

تومورهای بدخیم در مجموع کانسر نامیده می‌شوند. همه تومورها چه خوش‌خیم و چه بدخیم دو جزء اصلی دارند:

۱ - پارانشیم که از سلول‌های تغییر شکل یافته و نئوپلاستیک تشکیل شده است و رفتار بیولوژیک تومور را تعیین می‌کند.

۲ - استرومای حمایت کننده که مشتق از میزبان بوده و حاوی بافت همبند و رگ خونی و سلول‌های التهابی میزبان است.

استرومای در رشد نئوپلاسم اهمیت حیاتی دارد.

### نامگذاری تومورهای خوش‌خیم

تومورهای خوش‌خیم با اضافه کردن پسوند oma (وما) به آخر نام سلول که از آن مشتق شده‌اند نامگذاری می‌شوند. مثلاً

- تراتوم یک نوع خاص تومور مختلط است که دارای سلول‌های نابالغ یا بالغ یا بافت‌هایی است که از بیش از یک لایه سلول زایا منشأ گرفته‌اند.

تراتوم‌ها از سلول توقی پوینت منشأ می‌گیرند مثلاً سلول‌های زایای تخدمان و بیضه و این سلول‌ها قابلیت تمایز به همه بافت‌های بالغ را دارند. بنابراین تراتوم می‌تواند حاوی استخوان، غضروف اپی‌تیلیوم، عضله و چربی باشد.

### نکات مهم

۱- **هاماوتوم:** یک توده سازمان نیافته از بافت موجود در یک اندام مثل کبد یا ریه است. امروزه از آنجا که هاماوتوم‌ها دارای انحرافات کروموزومی هستند نئوپلاسم در نظر گرفته می‌شوند بنابراین هاماوتوم توده ناهنجار از سلول‌های بومی یک ارگان در همان ارگان است.

۲- **کوریستوم** یک ناهنجاری مادرزادی بقایای سلول‌های نابجا است. مثل یک ندول بافت پانکراس در مخاط معده یا دئودونوم یا روده کوچک.

بنابراین کوریستوم یک بافت سالم و بالغ در ناحیه‌ای غیر از مکان اصلی است. کوریستوم‌ها اهمیت بالینی کمی دارند.

### افتراق تومورهای خوش‌خیم و بدخیم

به طور کلی سه ویژگی اصلی برای افتراق بدخیم رود.

- تمایز و آنایپلازی
- تهاجم موضعی
- متابستاز

**نکته مهم:** رشد سریع در بدخیمی‌ها شایع است ولی برخی تومورهای بدخیم رشد آرامی دارند. بنابراین سرعت و میزان رشد قابل اعتماد نیست. استروماتی تومور هم برای تشخیص بدخیمی کمک کننده نیست.

### تمایز و آنایپلازی

تمایز یعنی میزان شباهت نئوپلاسم به سلول‌های پارانشیمی منشأ آن از نظر ریختشناسی و عملکردی. فقدان تمایز آنایپلازی نام دارد که یک نشانه قابل اعتماد بدخیمی است. در تومورهای خوش‌خیم تمایز زیاد وجود دارد و اشکال میتوزی نادر هستند.

نئوپلاسم‌های بدخیم درجات مختلف تمایز را نشان می‌دهند. در تومورهای خوب تمایز یافته تغییرات ریختشناسی کم است و هر چند تغییرات ریختشناسی بیشتر باشد تومور

تومور خوش‌خیم بافت فیبرو، فیبروما و تومور غضروفی خوش‌خیم کندروم نام دارد.

تومورهای اپی‌تیلیوم خوش‌خیم اگر ساختار غده مانند بسازند و یا اینکه از منشأ غدد باشند آدنوم نام دارند مثل آدنوم کلیوی.

**پلیپوم:** نئوپلاسم‌های خوش‌خیم هستند که تولید زواید انگشتی شکل میکروسکوپی یا ماکروسکوپی کنند.

**پولیپ:** توده روی سطح مخاطی است که با چشم غیرمسلح قابل رویت است.

**نکته:** برخی پولیپ‌ها ممکن است التهابی بوده و نئوپلاستیک نباشند مثل پولیپ بینی، البته برخی پولیپ‌ها نیز بدخیم هستند.

### نام‌گذاری تومورهای بدفیم

۱- سارکوم به معنای نئوپلاسم‌های بدخیم از منشأ مژانشیم توپر هستند. نام‌گذاری سارکوم‌ها براساس نوع سلول تشکیل دهنده است، مثلاً نئوپلاسم بدخیم بافت چربی لیپوسارکوم نام دارد.

۲- تومورهای بدخیم از منشأ خون لوسی یا لنفوم هستند.

۳- نئوپلاسم‌های بدخیم از سلول‌های اپی‌تیلیال از هر کدام سه لایه سلولی زایا کارسینوم نام دارند. کارسینوم ممکن است از منشأ اکتودرم باشد مثل پوست، یا از منشأ اندودرم مثل کارسینوم روده و یا از منشأ مزودرم مثل کارسینوم کلیوی باشد.

البته مزودرم می‌تواند منشأ سارکوم و تومورهای خونی لنفاوی هم باشد.

۴- کارسینوم‌های با منشأ غددی آدنوکارسینوم و کارسینوم با منشأ بافت سنگفرشی، کارسینوم سلول سنگفرشی نام دارند.

۵- اگر تومور تمایز نیافته یا تمایز کم داشته باشد کارسینوم با تمایز کم یا بدون تمایز (undifferentiated) نام دارد.

### تومورهای مختلط

گاهی اوقات سلول‌های توموری دچار تمایز در مسیرهای متعدد هستند که تومور مختلط (mixed) نام دارد. این تومورها هم موکولوئال هستند ولی سلول پیش‌ساز آنها تمایز به بیش از یک رده دارند.

- بهترین مثال تومور مختلط غده بزاقی است که دارای اجزاء اپی‌تیلیوم و استرومای فیبرو میگزوئید و بافت غضروف و استخوان است. این تومور پلکنومورفیک آدنوم نیز نام دارد.

- تومور مختلط دیگر فیبرآدنوم پستان است که دارای عناصر غددی (آدنوم) و بافت فیبروز (فیبروم) است. البته در اینجا فقط جزء فیبروز نئوپلاستیک است.

جدول ۱-۶. نام‌گذاری تومورها

بافت منشاً	متشكل از یک نوع سلول پارانشیمی	بافت همبند و مشتقات آن	خوش‌خیم	بدخیم
بافت‌های اندوتیلومی و بافت‌های مرتب				
رگ‌های خونی	فیبروسارکوم	فیبروم		
رگ‌های لنفاوی	لیپوسارکوم	لیپوم		
مزوتیلوم	کندروسارکوم	کندروم		
پوشش‌های مغزی	سارکوم استئوژنیک	استئوم		
سلول‌های خونی و سلول‌های مرتب				
سلول‌های هماتوپویتیک	آنژیوسارکوم	همانژیوم		
بافت لنفوئید	لنفانژیوسارکوم	لنفانژیوم		
عضله	مزوتیلوم			
صف	منتریوم مهاجم	منتریوم		
مخطط				
(skin) پوست				
سنگفرشی مطبق	کارسینوم سلول سنگفرشی یا اپی‌درموئید	پاپیلوم سلول سنگفرشی		
سلول‌های بازال بوسٹ یا خمامیه	کارسینوم سلول بازال			
تومورهای ملانوسیست	ملانوم بدخیم	حال		
پوشش اپی‌تلیومی غدد یا مجرای	آنوکارسینوم	آدنوم		
ریه	کارسینوم پاپیلاری	پاپیلوم		
کلیه	سیست آدنوکارسینوم	سیست آدنوم		
کبد	کارسینوم بروونکوزنیک	آدنوم بروونشی		
منانه	کارسینوم توبولی کلیوی	آدنوم توبولی کلیوی		
جفت	کارسینوم هپاتوسلولار	آدنوم سلول کبدی		
بیضه	کارسینوم اوروتیال	پاپیلوم اوروتیال		
	کوریوکارسینوم	مول هیداتی‌فورم		
	سمینوم			
	کارسینوم امپریونال			
انواع مشتق از بیش از یک نوع سلول نئوپلاستیک (تومورهای مختلط)، که معمولاً از یک لایه سلول زایا مشتق می‌شوند.				
غدد برازی	آدنوم پلئومورفیک (تومور مختلط			
	تومور مختلط بدخیم از منشاً			
	از منشاً غدد برازی)			
کلیه ابتدایی	تومور وبلمز			
سلول‌های توئی پوتنت	ترااتوم بالغ، کیست درموئید			
در گنادها یا بقاپای روانی	ترااتوم نابالغ، ترااتوکارسینوم			

آرایش ساختاری آنها مشخص می‌گردد. سلول‌های دیسپلاستیک دارای ویژگی‌های زیر هستند:

- ۱- پلئومورفیسم زیاد

- ۲- هسته‌های غیرطبیعی بزرگ و پررنگ (هیپرکروماتیک)
- ۳- میتوز فراوان و در مکان‌های غیرمعمول
- ۴- بی‌نظمی ساختاری قابل توجه

مثلاً در اپی‌تیلیوم سنگفرشی مطبق، میتوز در سراسر اپیدرم دیده می‌شود و بلوغ طبیعی مختلف شده و سلول‌های تیره شبیه لایه بازال در سراسر اپیدرم دیده می‌شوند.

**نکته مهم:** در صورتی که تغییرات دیسپلاستیک تمام ضخامت اپی‌تیلیوم را دربر گیرد کارسینوم درجا (*in situ*) نام دارد که مرحله پیش‌تهاجمی کانسر است.

**نکته مهم:** لغت دیسپلازی معادل کانسر نیست، چرا که دیسپلازی خفیف تا متوسط گاهی اوقات پسرفت می‌کند. البته دیسپلازی افزایش خطر ابتلا به کانسر را بیان می‌کند و معمولاً در مجاورت تومورهای بدخیم، دیسپلازی دیده می‌شود.

## ۲- تهاجم موضعی

رشد تومورهای خوش‌خیم به صورت گسترش موضعی در محل اولیه است ولی رشد تومورهای بدخیم با نفوذ و تخریب و تهاجم به بافت‌های اطراف همراه است.

بافت فیروز معمولاً تومورهای خوش‌خیم را احاطه می‌کند که کپسول نام دارد و متشکل از فیبرولاستها و ماتریکس خارج سلولی است. فیبرولاستها بر اثر آسیب هیپوکسیک ناشی از رشد تومور فعال می‌شوند. کپسول دار شدن باعث ایجاد یک محدوده بافتی می‌شود که برداشتن جراحی تومور را آسان می‌کند.

**نکته مهم:** همه تومورهای خوش‌خیم کپسول ندارند مثلاً لیومیوم رحم کپسول ندارد ولی حدود مشخص دارد.

**نکته مهم:** برخی تومورهای خوش‌خیم نه حدود مشخص دارند و نه کپسول دارند مثل همانژیومها (تومورهای عروقی خوش‌خیم).

**نکته مهم:** بنابراین کپسول‌سازی یک قانون کلی تومورهای خوش‌خیم است ولی فقدان کپسول دلالت بر بدخیمی ندارد.

- وجود تهاجم یک ویژگی قابل اعتماد برای افتراق تومورهای بدخیم از خوش‌خیم است.

- سرطان‌ها کپسول ندارند و در بررسی معمولاً زواید ریزی نشان می‌دهند که به حاشیه اطراف نفوذ کرده و باعث ارتضای

تمایز کمتری دارد. در برخی تومورها استرومای فراوان و متراکم وجود دارد که قوام تومور را سخت می‌کند (دسموپلازی) به این تومورها تومور زره مانند (scirrhous) گویند.

لغت آنایپلازی به معنای بازگشت به عقب بوده و به معنای تمایز مجدد یا از دست رفتن تمایز ساختاری و عملکردی سلول‌های طبیعی می‌باشد.

به تومورهایی که سلول‌های تمایز نیافته دارند آنایپلاستیک گفته می‌شود.

ویژگی‌های سلول‌های آنایپلاستیک عبارتند از:

- ۱- پلئومورفیسم (تفاوت در اندازه و شکل)

۲- اشکال غیرطبیعی هسته متشکل از هیپرکروماتیسم شدید و تنوع در اندازه و شکل هسته، هستک‌های متعدد یا منفرد برجسته، بزرگی هسته‌ها و افزایش نسبت هسته به سیتوپلاسم.

۳- سلول‌های غول‌آسای توموری که دارای یک یا چندین هسته هستند.

۴- میتوز آتیپیک شامل میتوزهای سه قطبی و چهار قطبی

۵- فقدان قطبیت در ساختار قرارگیری سلول‌ها نسبت به یکدیگر و رشد سلول‌ها به صورت صفحات سلولی

**نکته مهم:** معمولاً سلول‌های توموری خوش‌خیم و سلول‌های بدخیم خوب تمایز یافته قابلیت‌های عملکردی را حفظ می‌کنند ولی انواع آنایپلاستیک فعالیت عملکردی ناچیزی دارند. مثال‌های آن عبارتند از:

۱- تومورهای اندوکرین خوش‌خیم و بدخیم خوب تمایز یافته هورمون آزاد می‌کنند.

۲- کانسرهای سنگفرشی خوب تمایز کراتین تولید می‌کنند.

۳- کارسینوم کبدی خوب تمایز یافته صفراء ترشح می‌کند.

پدیده پارانوپلاستیک:

یعنی گاهی اوقات تومورها عملکردی‌های جدید و غیرقابل پیش‌بینی پیدا می‌کنند. مثلاً تومورهای غیراندکرین ممکن است هورمون اکتیوپیک تولید کنند. به عنوان مثال کارسینوم ریه تولید هورمون ACTH و پیتید شبه PTH و انسولین و گلوكاگون می‌کند.

## دیسپلازی

به معنای تکثیر بی‌نظم و ترتیب می‌باشد. اپی‌تیلیوم دیسپلاستیک با از دست رفتن یک شکل سلول‌ها و فقدان

**نکته مهم:** گاهی اوقات سلول‌های توموری از گره‌های لنفاوی مجاور رد شده و در گره‌های بعدی به دام می‌افتد که این حالت متابستاز جهشی نام دارد (skip).

**نکته مهم:** بزرگی گره‌های لنفاوی نزدیک یک سرطان، همیشه نشانه درگیری متابستاز نیست، بلکه گاهی محفولات نکروتیک تومور و آنتیژن‌های تومور باعث واکنش ایمنی در غدد لنفاوی می‌شوند، مثل هیپرپلازی فولیکول‌های لنفاوی (لنفادنیت) و تکثیر ماکروفاژها در سینوس زیر کپسولی (هیستیوسیتوز سینوسی).

۳ - گسترش از راه خون که عمدتاً در سارکوم‌ها انجام می‌شود ولی کارسینوم‌ها هم از این روش استفاده می‌کنند. تهاجم به ورید شایع‌تر از شریان است. سلول‌های توموری در وریدها در اولین بستر موبیگری به دام می‌افتد. از آنجا که تخلیه وریدهای پورت به کبد و تخلیه وریدهای اجوف به سمت ریه‌ها صورت می‌گیرد بنابراین کبد و ریه شایع‌ترین محل متابستاز خونی هستند.

تومورهای نزدیک ستون مهره‌ها از طریق شبکه کنار مهره‌ها ایجاد آمیلولی می‌کنند که این مسیر در متابستازهای تومور تیروپلی‌د و پروستات به مهره‌ها نقش دارد.

#### نکات مهم:

۱ - کارسینوم سلول کلیوی به ورید کلیوی تهاجم کرده و مثل مارتا ورید اجوف تحتانی و حتی قلب راست می‌رسد.

۲ - کارسینوم سلول کبدی به شاخه‌های ورید پورت و ورید کبدی تهاجم می‌کند.

۳ - کارسینوم پروستات ترجیحاً به استخوان انتشار پیدا می‌کند.

۴ - کارسینوم‌های ریه عمدتاً به غدد آدرنال و مغز متابستاز می‌دهند.

۵ - نوروبلاستوم به کبد و استخوان انتشار می‌یابد.

۶ - عضلات اسکلتی محل نادری برای جایگزینی متابستاز هستند.

## اپیدمیولوژی سرطان‌ها

### بروز سرطان

- شایع‌ترین سرطان‌ها در مردان پروستات و ریه هستند.

شایع‌ترین سرطان‌ها در زنان پستان و ریه هستند.

- شایع‌ترین علل مرگ ناشی از سرطان در هر دو جنس سرطان ریه است.

تومور می‌شوند. به همین دلیل برای برداشتن جراحی تومور باید منطقه‌ای از بافت‌های سالم اطراف را برداشت که مارژین پاک نام دارد (حاشیه تمیز).

## ۴ - متابستاز

انتشار تومور در مناطقی بدون پیوستگی فیزیکی با تومور اولیه می‌باشد. متابستاز نشانه قطعی بدخیمی است.

در ۳۰٪ بیماران مبتلا به تومورهای توپر، متابستاز اولین تظاهر بیماری است. ۲۰٪ بیماران نیز در زمان تشخیص متابستاز نهفته دارند.

هرچه تومور اولیه آنایپلازی بیشتر داشته باشد احتمال متابستاز بیشتر است.

**نکته بسیار مهم:** برخی از تومورهای بدخیم به ندرت متابستاز می‌دهند که عبارتند از: کارسینوم بازال پوست (BCC) و اکثر تومورهای اولیه دستگاه اعصاب مرکزی.

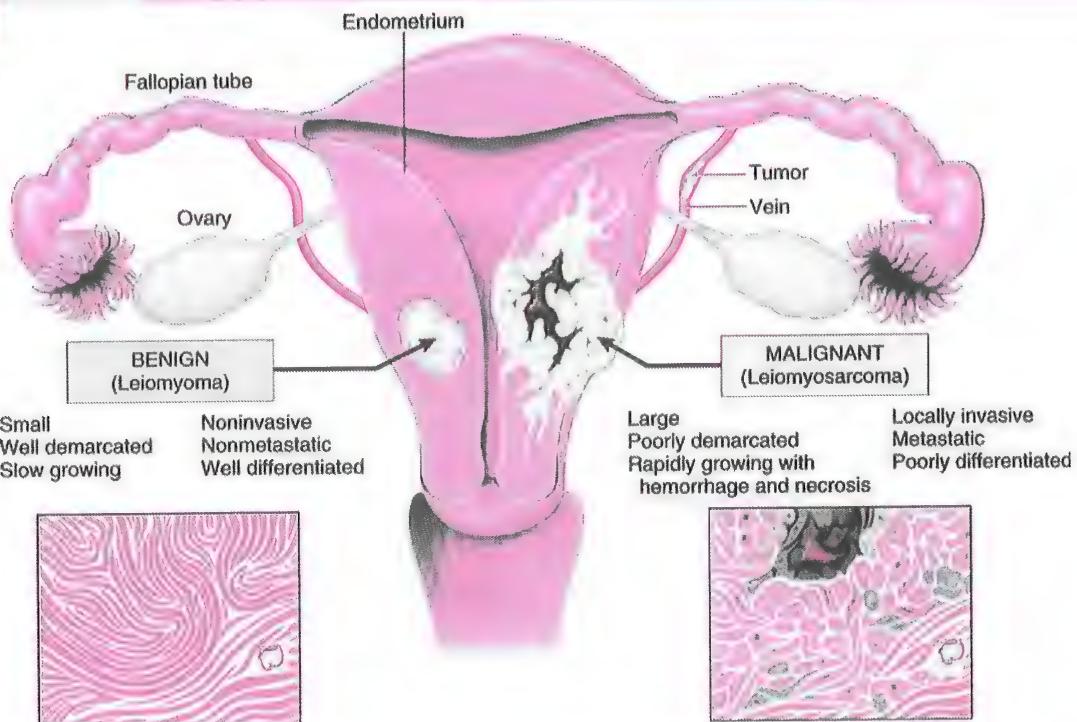
**نکته مهم:** سرطان‌های خون یعنی لوسی و لنفوم بجز در موارد نادر همواره بدخیم بوده و دارای توانایی متابستاز دوردست هستند و بیماری منتشر در نظر گرفته می‌شوند.

نئوپلاسم‌های بدخیم با سه روش انتشار پیدا می‌کنند.

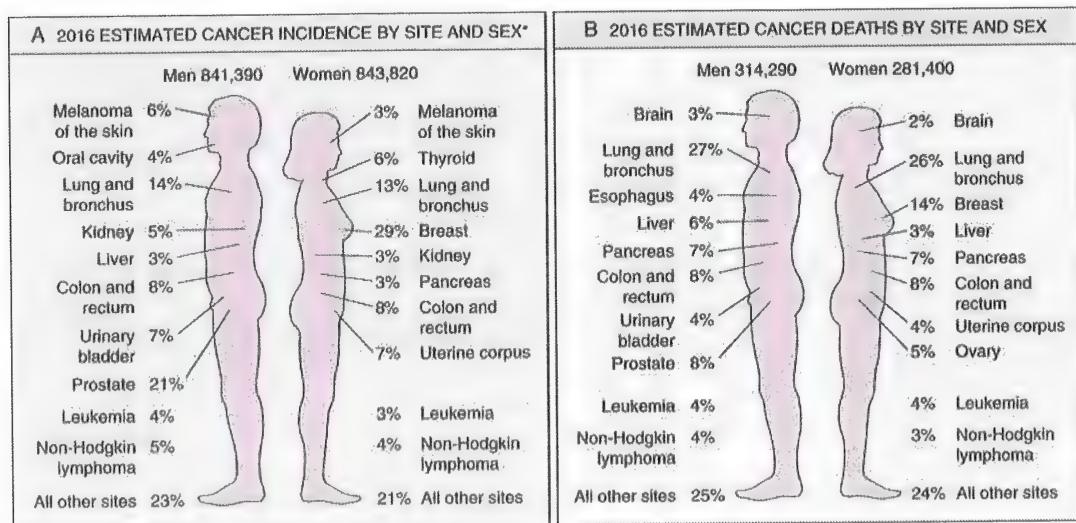
۱ - کاشت‌شدن در حفرات بدن. زمانی رخ می‌دهد که نئوپلاسم به یک حفره طبیعی بدن راه پیدا کند که ویژگی اصلی کانسرهای تخدمان است که به حفره صفاقی راه می‌یابند. تومورهای دستگاه اعصاب مرکزی مثل مدلوبلاستوم و اپاندیموم نیز به بطن‌های مغزی نفوذ کرده و بر روی سطوح منظر در مغز یا نخاع کاشته می‌شوند.

۲ - گسترش لنفاوی که ویژگی کارسینوم‌ها است. الگوی درگیری گره لنفاوی به محل نئوپلاسم اولیه و مسیرهای درناز بستگی دارد. کارسینوم ریه ابتدا به گره‌های لنفاوی برونشا و سپس به گره‌های تراکموبرونشیال و بعد ناف ریه انتشار می‌یابد. کارسینوم پستان معمولاً از ربع فوقانی خارجی پستان نشأت گرفته و به گره‌های لنفاوی زیر بغل گسترش می‌یابد. در حالی که ضایعات قسمت داخلی پستان از طریق دیواره قفسه سینه به گره‌های شریان پستانی داخلی درناز می‌شوند و سپس به گره‌های اینفراکلاویکولار و سوپرکلاویکولار می‌رسند.

**نکته مهم:** اولین گره لنفاوی که تومور به آن می‌رسد گره نگهبان (sentinel) نام دارد که بیوپسی از آن جهت تعیین وسعت انتشار تومور و تعیین نوع درمان اهمیت زیادی دارد.



شکل ۱-۶. مقایسه بین یک تومور خوش خیم میومتر (لیومیوم) و یک تومور بدخیم با منشأ مشابه (لیومیوسارکوم)



شکل ۱-۷. میزان تقریبی بروز و مرگ و میر سرطان براساس محل و جنس در ایالات متحده، سرطان‌های سلول بازal و سلول سنگفرشی پوست و کارسینوم‌های درجا، به استثنای کارسینوم درجای مثانه از این محاسبه، حذف شده‌اند.

سارکوم‌های استخوانی.

### اختلالات اکتسابی مستعدکننده سرطان

شامل التهاب مزمن، وضعیت نقص ایمنی و ضایعات پیش‌ساز می‌باشند.

التهاب مزمن بیشتر از همه با کارسینوم و پس از آن با مژوتلیوم و لنفوم ارتباط دارد. نقص‌های ایمنی مستعد کننده سرطان‌های با منشأ ویروسی مثل لنفوم و کارسینوم برحی ضایعات شبے‌سارکوم هستند.

ضایعات پیش‌ساز اختلالات موضعی ابی‌تیالی هستند که به دنبال اختلالات هورمونی یا التهاب مزمن یا خودبخود رخ داده و باعث افزایش خطر کارسینوم می‌شوند.

شایع‌ترین ضایعات پیش‌ساز عبارتند از:

#### ۱- متاپلازی سنگفرشی و دیسپلازی مخاط برونشیال

که در افراد سیگاری دیده می‌شود، یک فاکتور خطر سرطان ریه است.

۲- دیسپلازی و هایپرپلازی اندومنتر در زنانی که تحت تأثیر مداوم استروژن هستند، با خطر کارسینوم اندومنتر همراه است.

#### ۳- لکوپلاکی حفره دهان و ولولو و آلت مردانه باعث

کارسینوم سنگفرشی می‌شود.

۴- آدنوم ویلوس کولون با خطر کانسر کولورکتال همراه است.

### تعامل بین عوامل محیطی و ژنتیک

سرطان در برخی خانواده‌ها الگوی وراثتی دارد، زیرا جهش در رده سلولی زیایی که عملکرد سرکوبگر تومور دارد رخ می‌دهد. سرطان‌های تک‌گیر (غیروراثی) عمدها ناشی از عوامل محیطی و اکتسابی‌اند ولی فقدان سابقه خانوادگی وجود جزء ارثی را رد نمی‌کند.

در واقع جداکردن وراثت و ژنتیک دشوار است و اغلب این دو با هم تعامل دارند. همچنین عوامل ژنتیکی خطر سرطان‌های ناشی از عوامل محیطی را تغییر می‌دهند. مثلاً تنوع ارثی در سیتوکروم P-450 که پروکارسینوژن‌ها را به کارسینوژن تبدیل می‌کند.

همچنین عوامل محیطی خطر سرطان را حتی در افراد دارای ژن‌های سرطان شناخته شده تغییر می‌دهند. مثلاً خطر سرطان پستان در زنان دارای ژن BRCA1 و

از سال ۱۹۹۵ بروز سرطان در ایالات متحده ثابت مانده ولی میزان مرگ و میر سرطان کاهش یافته است. این کاهش در مردان مربوط به کاهش مرگ ناشی از سرطان ریه و پروستات و کولون ولی در زنان مربوط به کاهش مرگ ناشی از سرطان پستان و کولون است.

کاهش مصرف تباکو اصلی ترین علت کاهش مرگ و میر سرطان ریه است ولی در مورد سرطان‌های کولون و پستان و پروستات بهبود شناسایی و درمان عامل اصلی کاهش مرگ است.

در نیم قرن اخیر به دنبال استفاده از تست پاپ اس‌میر، میزان بروز سرطان گردن رحم کاهش چشمگیری داشته است.

### عوامل محیطی

عوامل محیطی عامل بسیاری از سرطان‌های شایع است و بنابراین بسیاری از سرطان‌ها قابل پیشگیری می‌باشند. همچنین اختلالات جغرافیایی در میزان مرگ و میر سرطان‌ها نقش دارد، به طوری که سرطان پستان در آمریکا ۵ برابر بیشتر از ژاپن کشنده است و بر عکس مرگ و میر کارسینوم معده در ژاپن ۷ برابر بیشتر از آمریکا می‌باشند. بنابراین اختلالات جغرافیایی منشأ محیطی دارند.

مهما‌ترین عوامل محیطی مرتبط با سرطان عبارتند از:

۱- رژیم غذایی مثلاً چاقی با افزایش خطر متوسط بسیاری از سرطان‌ها همراه است.

۲- سیگارکشیدن در سرطان‌های حلق، حنجره، دهان، مری، پانکراس و مثانه و ریه نقش دارد.

۳- الکل در سرطان دهان، حلق، حنجره، مری و کبد

۴- ساقیه تولیدمثیل. مواجهه طولانی مدت با استروژن بدون تقابل پروژسترون، خطر سرطان اندومنتر و پستان را افزایش می‌دهد.

۵- عوامل عفونی ۱۵٪ سرطان‌ها را باعث می‌شوند.

### سن و سرطان

در کل شیوع سرطان با افزایش سن افزایش بیدا می‌کند. بیشترین مرگ و میر در سنین ۵۵ تا ۷۵ سالگی است که علت آن تجمع چesh‌های سوماتیک در سن بالا و کاهش کفایت سیستم ایمنی است. سرطان در کودکان عامل ۱۰ درصد مرگ‌ها می‌باشد. سرطان‌های اصلی کودکان عبارتند از: لوسومی، تومورهای دستگاه اعصاب مرکزی، لنفوم، سارکوم بافت نرم و

## جدول ۶-۲. سرطان‌های شغلی

### فصل ۶

#### تئوپلازی

عامل یا گروهی از عوامل	سرطان‌های انسانی که برای آن استفاده یا تماس تپیک	شواهد معقولی در دسترس است
آرسنیک و ترکیبات آرسنیکی	کارسینوم ریه، کارسینوم پوست	محصول گداختن فلزات، جزئی از آلیاژها، وسایل الکتریکی و نیمه هادی، داروها و علف‌کش‌ها، ضد قارچ‌ها و فضولات حیوانی
آریست	کارسینوم ریه، مری، معده و کولون؛ مزوتلیوم	قبل‌اکاربردهای بسیاری داشت که به دلیل مقاومت در برابر آتش، گرما و اصطکاک بود، هنوز هم در ساختمان‌ها و منسوجات مقاوم به آتش، مواد اصطکاکی (مانند لنت ترمز)، کاغذهای پوشاننده لایه زیرین و سقف اتاق‌ها و کاشی کف اتاق یافت می‌شود.
بنزن	لوسمی میلوئید حاد	جزء اصلی روغن سبک، هنوز کاربردهای زیادی در چاپ و لیستوگرافی، لاستیک، نقاشی، خشک‌شویی، چسب‌ها، پوشش‌ها و پاک‌کننده‌ها دارد. قبل‌ا به عنوان حلال و ضد عفونی کننده‌های گازی مصرف می‌شود.
بریلیوم و ترکیبات بریلیومی	کارسینوم ریه	سوخت موشک و فضایی‌ها. به عنوان سخت‌کننده برای آلیاژهای فلزی سبک وزن، به خصوص در کاربردهای فضانوری و راکتورهای اتمی
کادمیوم و ترکیبات کادمیومی	کارسینوم پروستات	کاربردها شامل رنگدانه‌های زرد و شب ناماها می‌باشد. در لحیم‌ها یافت می‌شود. در باتری‌ها و به عنوان آلیاژ و هم چنین در روکش‌ها و پوشش‌های فلزی استفاده می‌شود.
ترکیبات کروم	کارسینوم ریه	جزئی از آلیاژهای فلزی، رنگ‌ها، رنگدانه‌ها و مواد نگهدارنده
ترکیبات نیکل	کارسینوم ریه و دهانی حلقی	روکش نیکل، جزئی از آلیاژهای آهنی، سرامیک‌ها، باتری‌ها، محصول فرعی در جوشکاری قوسی فولاد ضد زنگ
رادون و فرآورده‌های ناشی از تجزیه آن	کارسینوم ریه	ماده حاصل از تجزیه مواد معدنی حاوی اورانیوم، در معادن سنگ و معدن زیرزمینی خطری جدی محسوب می‌شود.
کلریدوپنیل	آنزیوسارکوم کبد	سردکننده، مونومر در پایی مرهای وینیلی، چسب پلاستیک، قبل‌ا برای قوه محركه آزوسول در مخازن تحت فشار استفاده می‌شد.

کد می‌کنند که باعث ارسال پیام‌های رشد و بقای سلول می‌گردند. جهش در یک آلل از این ژن‌ها کافی است.

#### ۲- ژن‌های سرکوبگر تومور در حالت طبیعی از رشد

سلول غیرقابل کنترل جلوگیری می‌کنند، ولی در صورت حذف یا جهش باعث پیشرفت رشد سلول می‌شوند. جهش باید در هر دو آلل آنها صورت گیرد. ژن‌های سرکوبگر دو نوع هستند (A) ژن‌های فرمانده (governer) که ترمز تکثیر هستند و (B) ژن‌های سرباز (guardian) که مسئول درک تخریب ژنوم هستند.

۳- ژن‌های تنظیم کننده آپوپتوز: آنهایی که باعث القای آپوپتوز می‌شوند در سرطان‌ها دچار کاهش می‌شوند و آنهایی که باعث محافظت از آپوپتوز می‌شوند افزایش بیان دارند.

برای زنان پس از سال ۱۹۴۰ بیشتر از قبل از آن سال است، که علت آن احتمالاً چاقی و تغییرات تولیدمثیلی می‌باشد.

#### ژن‌های سرطان

سرطان ناشی از جهش‌های یک زیرگروه از ۲۰،۰۰۰ ژن انسانی است که به آنها ژن‌های سرطان گفته می‌شود. جهش‌ها ممکن است توسط عوامل شیمیابی یا ویروسی ایجاد شوند و یا به طور خودبخودی و یا اینکه در رده زایا به ارث برسند. ژن‌های سرطان ۴ گروه اصلی هستند:

۱- انکوژن‌ها یک فنوتیپ تغییر یافته را در سلول‌ها القای می‌کنند. انکوژن‌ها فرم جهش یافته یا در اداری بیان بیش از حد پروتوانکوژن‌ها هستند. اغلب انکوژن‌ها فاکتورهای رونویسی را

جدول ۶-۳. بیماری‌های التهابی مزمن و سرطان

و ضعیت پاتولوژیک	نئوپلاسم‌های مربوطه	عامل اتیولوژیک
آریستوز، سیلیکوز	مزوتلیوما، کارسینوم ریوی	رشته‌های آربست، ذرات سیلیکا
بیماری التهابی روده	کارسینوم کولورکتال	
لیکن اسکلروز	کارسینوم سالول سنگفرشی فرج	
پانکراتیت	کارسینوم پانکراس	الکلیسم، جهش‌های رده زایا (مثلاً در ژن تریپسینوژن)
کوله‌سیستیت مزمن	کارسینوم کیسه صفراء	اسیدهای صفراء، باکتری‌ها، سنگ صفراء
ازوفازیت رفلکسی، مری بارت	کارسینوم مری	اسید معده
سندرم شوگرن، تیروئیدیت هاشیموتو	لنفوم MALT	
اپیستورکیس، کلانزیت	کلانزیوکارسینوم، کارسینوم کولون	کرم‌های پهنه کبدی ( <i>opisthorchis viverrini</i> )
گاستریت/زخم‌ها	آدنوکارسینوم معدی، لنفوم MALT	هیلکوباکتر پیلوری
هپاتیت	کارسینوم هپاتوسولار	دیررس هپاتیت B و C
استئومیلیت	کارسینوم در سینوس‌های درناز کننده	عفونت باکتریایی
سرپیسیت مزمن	کارسینوم سرویکس	پاپیلوما و بیروس انسان
سیستیت مزمن	کارسینوم مثانه	شیستوزومیاز

۴- ژن‌هایی که تعاملات سلول‌های توموری و میزبان را تنظیم می‌کنند. این ژن‌ها شناسایی سلول‌های تومور را توسط سیستم ایمنی میزبان افزایش یا کاهش می‌دهند.

### آسیب‌های ژنتیکی در سرطان

تغییرات ژنتیکی سرطان‌ها از جهش‌های نقطه‌ای در نوکلئوتید منفرد تا ناهنجاری‌های بزرگ ایجاد کننده تغییرات ماکروکوپیک در ساختار کروموزوم متغیر هستند.

### جهش‌های محرک و مسافر (رهگذر)

- جهش‌های محرک (driver) جهش‌هایی هستند که عملکرد ژن‌ها را تغییر می‌دهند و مستقیماً در ایجاد یا پیشرفت سرطان مؤثّرند و معمولاً اکتسابی هستند. آنها معمولاً به صورت دستیجات نزدیک به هم درون ژن سرطانی قرار دارند.
- جهش‌های رهگذر یا مسافر (passenger) جهش‌هایی هستند که خنثی بوده و رفتار سلول را تغییر نمی‌دهند و معمولاً اکتسابی بوده و به صورت تصادفی رخ می‌دهند.
- امروزه ثابت شده که جهش‌های رهگذر بی‌ضرر نیستند و اهمیت دارند:

جدول ۶-۴. استعدادهای وراثی ایجاد سرطان

استعداد به ارث رسیده	ژن‌ها	جدول ۶-۴. استعدادهای وراثی ایجاد سرطان
سندرم لی فرومی (تومورهای مختلف)	RB	ریتینوبلاستوم
ملانوم	TP53	سندرم لی فرومی (تومورهای مختلف)
پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی / کانسر کولون	CDKN2A	CDKN2A
نوروفیروماتوز ۱ و ۲	APC	پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی / کانسر کولون
سرطان‌های پستان و تخمدان	NF1, NF2	NF1, NF2
نئوپلاسم‌های متعدد اندوکرین ۱ و ۲	BRCA1, BRCA2	نوروفیروماتوز ۱ و ۲
سرطان کولون غیرپولیپوزی ارثی	MEN1, RET	نئوپلاسم‌های متعدد اندوکرین ۱ و ۲
سندرم کارسینوم سلول بازال نووکرید	MSH2, MLH1, MSH6	سرطان کولون غیرپولیپوزی ارثی
سدندرم های اتوزومی مغلوب مربوط به نقص ترمیم DNA		سندرم کارسینوم سلول بازال نووکرید
گزرودرمایگمانتوزوم	PTCH1	
آناتکسی تلانزکتازی	ATM	
سندرم بالوم	BLM	
آنمی فانکونی	ژن‌های متعدد دخیل در ترمیم DNA	
اتصالات مقاطع DNA		

یک ژن BCR-ABL مخفی وجود دارد. این ژن اتصالی یک تیروزین کیناز جدید را کد می‌کند.

**نکته مهم:** تومورهای لنفوئیدی به طور شایعی دارای این بازآرایی‌ها هستند. چرا که لنفوسيت‌ها آنزیم‌های خاصی را بیان می‌کنند که باعث شکست DNA در طول فرآیند نوتربیکی ایمونوگلوبولین یا ژن رسپتور سلول T می‌شوند. ترمیم این شکست‌ها مستعد خطا است و اشتباهات در ترمیم باعث بازآرایی ژن می‌گردد.

**نکته مهم:** تومورهای مزانشیمی و سارکومها و نئوپلاسم‌های میلوئیدی (مثل اوسمی میلوئید حاد) نیز حاوی بازآرایی‌های ژنی با منشأ ناشناخته هستند که معمولاً یک ژن الحاقی ایجاد می‌کنند که تیروزین کینازهای بیش فعال (شیبیه BCR-ABL) یا فاکتورهای رونویسی انکوژنیک جدید تولید می‌کنند. مثلاً در سارکوم یووینگ جاچایی (۲۲ و ۱۱) رخ می‌دهد که الحاق در فاکتور EWS و FT11 باعث ایجاد یک پروتئین ترکیبی رونویسی جدید می‌شود.

### حذف‌ها (deletions)

حذف نوچی خاصی از کروموزوم‌ها باعث از دست رفتن ژن‌های سرکوبگر تومور می‌شود. در این ژن‌ها باید هر دو آل از کار بیفتدند تا باعث سرطان شوند. مثلاً حذف در ژن RB روی کروموزوم ۱۳ با رتینوبلاستوم ارتباط دارد و یا اینکه حذف بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ باعث از دست رفتن TP53 می‌شود که مهم‌ترین ژن سرکوبگر تومور است.

### تقویت ژنی (amplification)

پروتوبانکوژن‌ها با تقویت ژنی به انکوژن تبدیل می‌شوند و باعث بیان بیش از حد پروتئین‌های دیگر می‌شوند. تقویت ژنی معمولاً دو نتیجه دارد:

(A) تغییر در تعداد نسخه‌های کپی شده که با هیربیدیزاسیون پروب‌های DNA قابل شناسایی است.

(B) تغییرات کروموزومی که دو الگوی شایع دارند: یکی ساختارهای کوچک چندگانه خارج کروموزوم به نام double minute و دیگری نواحی دارای رنگ هموژن، نواحی فوق ایجاد شده در کاربوتایپ G باند به صورت همگن دیده می‌شوند.

**نکته مهم:** دو مثال مهم تقویت ژنی شامل Myc-N در نوروبلاستوم که با پیش‌آگهی بدتر همراه است و در ۲۵-۳۰٪ نوروبلاستوم‌ها یافت می‌شود و همچنین تقویت ژن HER2 در

۱- در سرطان‌های مرتبط با کارسینوژن‌ها مثل ملانوم ناشی از نور خورشید، این جهش‌ها به تعداد زیاد وجود دارند.

۲- آنها واریانت‌های ژنتیکی ایجاد می‌کنند که در سلول‌های توموری توانایی انتخابی جهت مقاومت به درمان ایجاد می‌کنند. در واقع دارو باعث تبدیل جهش‌های رهگذار خنثی به جهش‌های محرک می‌شود که باعث رشد تومور می‌گردد.

### جهش‌های نقطه‌ای (point)

این جهش‌ها پروتئین‌های محصول ژن‌های مبتلا را فعال یا غیرفعال می‌کنند.

جهش‌هایی که پروتوبانکوژن‌ها را به انکوژن تبدیل می‌کنند معمولاً از نوع کسب عملکرد هستند. مثلاً جهش نقطه‌ای در ژن RAS یکی از شایع‌ترین جهش‌ها در سرطان‌هاست. بر عکس جهش‌های نقطه‌ای در ژن‌های سرکوبگر تومور باعث کاهش یا حذف عملکرد پروتئین می‌شوند. مثلاً جهش در TP53 که یک ژن شاخص سرکوبگر تومور است.

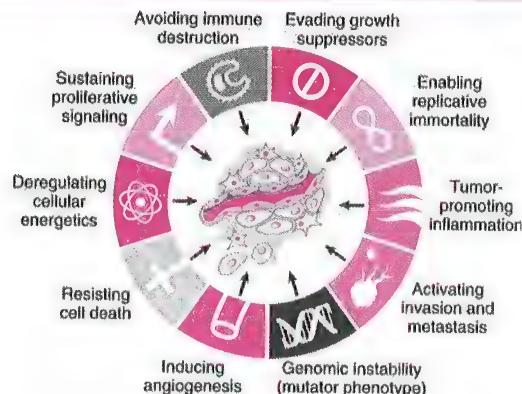
### بازآرایی ژنی (rearrangement)

این بازآرایی‌ها توسط جاچایی یا وارونگی کروموزومی ایجاد می‌شوند.

بازآرایی‌ها به دو روش پروتوبانکوژن‌ها را فعال می‌کنند: (A) جدا کردن پروتوبانکوژن‌ها از اجزای تنظیم کننده طبیعی آنها و قراردادن آنها تحت کنترل یک پیشبرنده یا تقویت کننده مناسب که باعث بیان بیش از حد آنها می‌شود.

مثلاً در لنفوم بورکیت جاچایی بین کروموزوم ۸ و ۱۴ باعث قرارگرفتن عناصر تنظیمی زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین روی کروموزوم ۱۴ در مجاورت ژن Myc روی کروموزوم ۸ می‌شود که باعث بیان بیش از حد آن می‌گردد و یا در لنفوم فولیکولر جاچایی دوطرفه کروموزوم ۱۴ و ۱۸ باعث بیان بیش از حد ژن Bcl2 ضد آپوپتوز می‌شود.

(B) دسته دیگر بازآرایی‌ها باعث تشکیل ژن‌هایی الحاقی می‌شوند که پروتئین‌های ترکیبی جدیدی را تولید می‌کنند. شایع آن کروموزوم ۲۲ در لوسومی میلوئیدی مزمن است که حاصل جاچایی دوچانبه و متعادل بین ۹ و ۲۲ است. در نتیجه بخش‌هایی از ژن BCR روی کروموزوم ۲۲ به ژن ABR روی کروموزوم ۹ متصل می‌شود. بیش از ۹۰٪ موارد لوسومی میلوئیدی مزمن این جاچایی را دارند و در ۱۰٪ موارد دیگر نیز



**شکل ۳-۶** هشت علامت بارز سرطان و دو فاکتور مستعدکننده (نایابداری ژنومی و التهاب پیشبرنده تومور). بسیاری از سلول‌های سرطانی این خصوصیات را طی تکامل خود و به طور معمول از طریق جهش در ژن‌های حیاتی کسب می‌کنند.

در سلول طبیعی بخش زیادی از ژنوم توسط این تغییرات خاموش می‌شوند.

- در سلول‌های سرطانی هایپرمیتیلاسیون کلی و هایپرمیتیلاسیون انتخابی در ژن‌های پیشبرنده دیده می‌شود. بنابراین هایپرمیتیلاسیون توالی‌های پیشبرنده باعث خاموش شدن ژن‌های سرکوبگر تومور می‌شوند.
- هایپرمیتیلاسیون گستره ژنومی نیز باعث نایابداری کروموزومی و القای تومور می‌شود.

**نکته مهم:** گاهی اوقات تغییرات اپیژنتیک در سلول‌های مختلف اثرات مختلف دارند. مثلاً تغییر ژن 1 Notch و ۲ T باعث فعال شدن انکوژن‌ها در سلول‌های T و ایجاد لوسمی سلول T می‌شود ولی در کراتینوسيت‌ها ژن‌های سرکوبگر تومور را فعال می‌کند.

**چند مرحله‌ای بودن فرآیند کارسینوژن**  
عموماً کارسینوژن چند مرحله‌ای است یعنی به تجمع تغییرات ژنتیکی متعدد نیاز دارد. همچنین کانسرها انتخاب داروینی را تحمل می‌کنند و سلول‌های دارای رشد بیشتر ادامه می‌یابند و در طول این مسیر سلول‌ها قدرت تهاجمی و بدخیمی بیشتری کسب می‌کنند که پیشرفت (progression) نام دارد. بنابراین تومورهای بدخیم در ابتدا مونوکلونال هستند ولی با گذشت زمان از نظر ژنتیکی

سرطان پستان (ERBB2) در ۲۰٪ سرطان‌های پستان رخ می‌دهد.

### آنابلوئیدی

به معنای تعداد کروموزوم‌هایی است که مضری از وضعیت هاپلوبیتد (۲۳ تابی) نیستند.

آنابلوئیدی غالباً در اثر خطاهای در نقاط بازرسی میتوز رخ می‌دهد که این نقاط مکانیسم اصلی جلوگیری از خطاهای چشیدن کروموزوم هستند.

آنابلوئیدی تعداد نسخه‌های انکوژن‌ها را افزایش می‌دهد و تعداد نسخه‌های ژن‌های سرکوبگر تومور را کاهش می‌دهد. مثلاً کروموزوم ۱۷ که محل TP53 است معمولاً از دست رفته و بر عکس کروموزوم ۸ که محل انکوژنی Myc است هرگز از دست نمی‌رود.

### میکرو RNA

miRNA های غیر کد کننده و تکرشتهای دارای ۲۲ نوکلئوتید هستند که به عنوان تنظیم کننده منفی ژن‌ها عمل می‌کنند و بعد از رونویسی، بیان ژن را به وسیله سرکوب ترجمه یا شکست RNA پیامبر مهار می‌کنند.

بنابراین اگر هدف miRNA ژن سرکوبگر تومور باشد فعالیت بیش از حد آن باعث کاهش پروتئین سرکوبگر تومور می‌شود. به این miRNA های oncomiRNA گفته می‌شود. بر عکس اگر هدف miRNA باعث تولید بیش از حد، آن انکوژن کاهش عملکرد miRNA باعث تولید بیش از حد، آن انکوژن می‌گردد.

مثال‌های اثرات miRNA عبارتند از:

- کاهش یا حذف برخی miRNA ها در لوسمی و لنفومها منجر به افزایش بیان ۲ BCL می‌گردد که یک ژن ضد آپوپتوز است.

- اختلال در برخی miRNA ها باعث تغییر بیان انکوژن‌های RAS و Myc می‌شود که در تومورهای ریه و لوسمی‌های خاص سلول B دیده می‌شوند.

### تغییرات اپیژنتیک و سرطان

اپیژنتیک تغییرات قابل برگشت و ارثی در بیان ژن است که بدون جهش رخ می‌دهد. معمولاً این تغییرات مراحل بعد از ترجمه هیستون‌ها و متیلاسیون DNA را درگیر می‌کنند.

از حد به انکوپروتئین تبدیل می‌گردد. مثال آن گیرنده EGF است (ERBB1) که در ۸۰٪ موارد کارسینوم سنگفرشی ریه و ۵۰٪ گلیوبلاستومها و ۱۰۰٪ تومورهای اپی‌تیال سر و گردن بیان می‌شوند. همچنین گیرنده دیگر EGF (ERBB2) یا HER2 در ۲۰٪ موارد سرطان پستان و درصد کمتری از آدنوکارسینوم‌های ریه و تخمداں و غدد بزاوی تقویت می‌شود. مثال دیگر جهش نقطه‌ای در گیرنده‌های تیروزین کینازی است که منجر به تغییرات عملکردی سلول می‌گردد و در لوسیم‌ها، لنفوم‌ها و سارکوم‌های اشایع است.

#### C پروتئین‌های پیام‌رسان پایین دست:

گاهی جهش در ژن‌های اجزاء مسیر پیام‌رسانی پایین دست گیرنده فاکتور رشد رخ می‌دهد. این پروتئین‌های پیام‌رسان گیرنده عامل رشد را به هدف خود در هسته متصل می‌کنند. دو مثال مهم در این دسته RAS و ABL هستند.

#### RAS

شایع‌ترین انکوژن جهش یافته در تومورهای انسان می‌باشد. ۳۰٪ تومورهای انسانی حاوی جهش RAS است و در آدنوکارسینوم پانکراس شیوع RAS بسیار بالاتر است. جزء خانواده پروتئین‌های G کوچکی است که به GDP و GTP متصل می‌شوند. ارسال پیام توسط RAS شامل مراحل زیر است:

در حالت غیرفعال RAS به GDP متصل می‌شود ولی تحریک فاکتورهای رشد مثل EGF و PDGF باعث تغییر GDP به GTP و تولید RAS فعال می‌شود. در حالت طبیعی این مرحله نیمه عمر کوتاهی دارد زیرا فعالیت ذاتی GTPase دوباره GTP را به GDP هیدرولیز می‌کند و RAS غیرفعال می‌گردد. پروتئین‌های فعال کننده GAP به نام GAP نام دارند. GAP ترمز مولکولی است که از فعال شدن کنترل نشده RAS جلوگیری می‌کند.

جهش در ژن RAS توسط جهش‌های نقطه‌ای باعث می‌شود که GTP توسط GTPase تجزیه نشود. بنابراین RAS به شکل فعال و متصل به GTP باقی می‌ماند. RAS فعال شده مسیرهای پایین دست را تحریک می‌کند که به هسته می‌رسند و بیان ژن‌های تنظیم کننده رشد مانند Myc را تغییر می‌دهند.

**نکته مهم:** جهش در این واسطه‌های پیام‌رسانی پایین دست، اثر RAS را تقلید می‌کند. مثلاً BRAF که در مسیر کیناز RAF دارد در بیش از ۶۰٪ ملانوم‌ها جهش

هتروژن می‌گردد. تکامل ژنتیکی توضیحی برای دو ویژگی مسهم سرطان‌هاست: تهاجمی تر شدن و کمتر پاسخ دادن به درمان، بنابراین هتروژنیستیه ژنتیکی هم در پیشرفت سرطان و هم در عدم پاسخ به درمان نقش دارد.

#### شاهزاده‌های سرطان

تغییر اساسی در تمام سرطان‌ها در سلول‌ها دیده می‌شوند که شاهزاده‌های سرطان می‌باشند.

#### ۱- خودکفایی در سیگنال رشد

۲- عدم حساسیت به سیگنال‌های مهار رشد

۳- متابولیسم سلولی تغییر یافته

۴- فرار از آپوپتوز

۵- پتانسیل تکثیر نامحدود

۶- آنزیوژن مداوم

۷- تهاجم و متاباز

۸- فرار از سیستم ایمنی

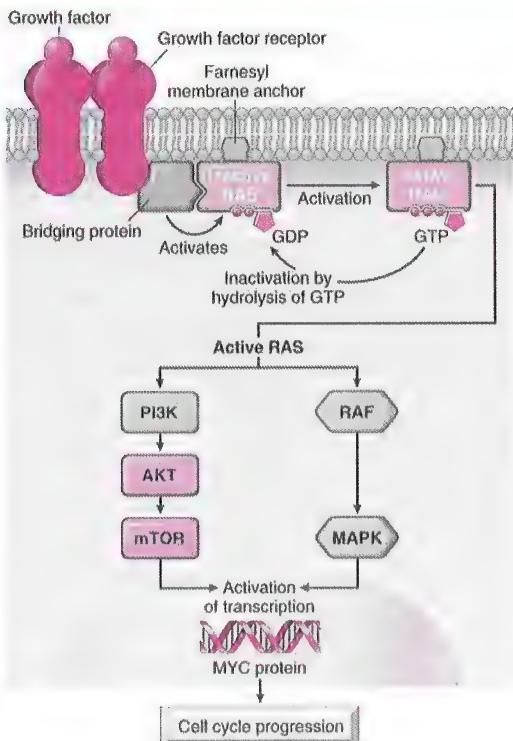
#### خودکفایی در سیگنال‌های رشد

این خودکفایی عمده‌تاً ناشی از جهش‌های کسب عملکردی است که پروتوانکوژن‌ها را به انکوژن تبدیل می‌کند. انکوژن‌ها باعث تولید انکوپروتئین‌ها می‌شوند که حتی در غیاب سیگنال‌های طبیعی رشد، باعث رشد سلول می‌شوند.

**(A) عوامل رشد:** ممکن است خود سلول‌های سرطانی یا سلول‌های استرومای فاکتورهای رشد را تولید کنند. در حالت طبیعی اکثر عوامل رشد اثر پاراکرین دارند یعنی روی سلول‌های مجاور اثر دارند ولی روی خود سلول اثر نمی‌کنند، ولی در سلول‌های سرطانی این وضعیت تغییر می‌کند. به این وضعیت چرخه اتوکرین گویند. یعنی سلول هم فاکتور رشد را تولید کرده و هم خودش به آن پاسخ می‌دهد مثلاً گلیوبلاستوم‌ها هم PDGF ترشح کرده و هم گیرنده آن را بروز می‌دهند. همچنین سارکوم‌ها هم TGF $\alpha$  و هم گیرنده‌اش را بروز می‌دهند.

همچنین سلول‌های استرومایی تومور نیز فاکتورهایی تولید می‌کنند که باعث رشد سلول تومور می‌شوند.

**(B) گیرنده فاکتور رشد:** برخی از گیرنده‌های فاکتورهای رشد توانایی ذاتی تیروزین کینازی دارند و بقیه آنها پروتئین‌های پایین دست را فعال می‌کنند. گیرنده‌های فاکتور رشد در صورت وقوع جهش یا بیان بیش



**شکل ۴-۴.** مدلی برای فعالیت ژن‌های RAS. زمانی که یک سلول طبیعی از طریق گیرنده فاکتور رشد تحریک می‌گردد، RAS غیرفعال (متصل به GDP) فعال گشته و به حالت متصل به GTP در می‌آید. RAS فعال شده سیگنال‌های محرك رشد را از دو مسیر به هسته انتقال می‌دهد: مسیر کیناز PI3K/AKT و مسیر RAF/ERK/MAP کیناز. GTP، گوانوزین تری‌فسفات، MAP، پروتئین فعال کننده میتوژن، PI3، فسفاتیدیل اینوزیتول.<sup>۳</sup>

یافته است. جهش در فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز (PI3 کیناز) در مسیر PI3K/AKT نیز در تومورهای زیادی رخ می‌دهد. ژن RAS به طور شایع بر اثر جهش نقطه‌ای در اسیدهای آمینه محل حفره اتصال به GTP و یا در ناحیه آنزیمی ضروری برای هیدرولیز GTP فعال می‌گردد. جهش‌های حذف عملکرد در GAP‌ها باعث اثرات مشابه RAS خواهند شد. مثلاً نوروفیبرومین ۱ (NF1) یک GAP است که در بیماری خانوادگی نوروفیبروماتوز نوع ۱ جهش می‌یابد. همچنین PTEN یک مهارکننده منفی PI3 کیناز است و در لوسمی‌ها و کارسینومهای خاص جهش می‌یابد.

#### ABL

یک تیروزین کیناز غیرگیرنده است. فعالیت ABL توسط نواحی داخلی تنظیم کننده منفی کنترل و تضعیف می‌گردد. بنابراین در لوسمی میلتوئید مزمن بخشی از ABL روی کروموزوم ۹ به کروموزوم ۲۲ انتقال می‌یابد و با BCR متصل می‌شود. در نتیجه ژن الحاقی ABL-BCR کد می‌گردد که دارای فعالیت تیروزین کینازی است و توانایی خودانصالی دارد و مسیرهای پایین دست RAS را فعال می‌کند.

**نکته مهم:** با توجه به نقش حیاتی BCR-ABL به لوسمی میلتوئید مزمن تحت درمان با مهارکننده کیناز BCR-ABL به نام ایماتینیب (Gleevac) قرار می‌گیرند. به این نوع داروها داروهای هدفمند گفته می‌شود.

#### (D) عوامل رونویسی هسته‌ای

پیامدهای ارسال پیام RAS و ABL، تحریک فاکتورهای رونویسی هسته‌ای است که باعث پیشبرد در ژن‌های رشد می‌شوند. مجموعه‌ای از انکوپروتئین‌ها مثل Myc، MyB و Fos و JUN در این دسته عوامل رونویسی قرار دارند و بیان ژن‌های پیش‌برنده رشد مثل سیکلین‌ها را تنظیم می‌کنند که ژن Myc شایعتر از همه است.

اختلال تنظیم Myc باعث فعال سازی کینازهای وابسته به سیکلین (CDK) می‌شود و باعث پیشرفت سلول در چرخه سلولی و رشد بیش از حد سلول می‌گردد.

مثال بارز آن جاچایی ۸ و ۱۴ در لنفوم بورکیت است که باعث اختلال تنظیم Myc می‌گردد. در سرطان پستان و کولون و ریه نیز Myc تقویت می‌گردد.

در نوروبلاستوم ژن NMyc و در سرطان سلول کوچک ریه LMyc تقویت می‌گردد.

**(E) سیکلین و کیناز وابسته به سیکلین**  
پیشرفت سلول در چرخه سلولی توسط کیناز وابسته به سیکلین (CDK) تنظیم می‌شود که CDK‌ها با اتصال به سیکلین فعال می‌شوند. مجموعه CDK-Sیکلین پروتئین‌های هدف را فسفریله کرده و چرخه سلولی را پیش می‌برند. سیکلین‌ها را تحریک می‌کند ولی مهارکننده‌های CDK (CDKI) باعث مهار CDK می‌شوند.

دو نقطه بارزی چرخه سلولی وجود دارد. یکی در G1 به دومی در G2 به M. که هر دو نقطه به وسیله تعادل فاکتورهای پیشبرنده رشد و سرکوبگر رشد و همچنین

لازم است تا هر دو آلل طبیعی RB غیرفعال شوند. در موارد خانوادگی رتینوبلاستوم، کودکان یک کمی ناقص RB روی کروموزوم ۱۳ را به ارث می‌برند. وقتی که ژن RB طبیعی نیز به دلیل جهش سوماتیک از بین برود، رتینوبلاستوم ایجاد می‌شود. انتقال خانوادگی بیماری اتوژوم غالب است، در موارد تک‌گیر رتینوبلاستوم هر دو آلل RB در اثر جهش سوماتیک از بین می‌روند.

**نکته مهم:** جهش در RB علاوه بر رتینوبلاستوم باعث سرطان پستان، سرطان سلول کوچک ریه و سرطان مثانه می‌گردد. همچنین بیماران دچار رتینوبلاستوم خانوادگی افزایش استعداد ابتلا به استئوسارکوم و سارکوم‌های بافت نرم دارند.

عملکرد پروتئین RB تنظیم نقطه بازرسی G1/S است که مهم‌ترین نقطه بازرسی سلول قبل از آغاز رونویسی DNA است. پروتئین RB متصل به DNA، به عنوان نقطه انسجام سیگنال‌های عبور از این مرحله است. بنابراین سیگنال‌های مختلف باعث فسفوریلاسیون و غیرفعال شدن RB و در نتیجه پیشرفت چرخه سلول می‌شوند. در حالی که سیگنال‌هایی که RB را در وضعیت هیبوفسفیریله نگهداشتند باعث توقف چرخه سلولی می‌گردند.

- RB در اوایل مرحله G1 به صورت هیبوفسفیریله است و با اتصال به خانواده E2F که یک عامل رونویسی است، مانع از رونویسی سیکلین E می‌گردد. RB هیبوفسفیریله باعث به دام افتادن E2F و ممانعت از اتصال آن با سایر فاکتورها می‌شود و همچنین RB پروتئین‌های بازآرایی کروماتین می‌هیستون دستیاز و هیستون متیل ترانس‌فاز را فرا می‌خواند که به سیکلین E متصل می‌گردد. بنابراین مانع از عملکرد سیکلین E می‌شوند.

- سیگنال‌های عوامل رشد منجر به بیان سیکلین D و فعالیت کمپلکس CDK4/6- سیکلین D می‌گردد. فعالیت این مجموعه توسط آنتاگونوستهایی مثل P16 مهار می‌گردد و P16 خود توسط مهارکنندهایی رشد مثل TGF- $\beta$  تنظیم می‌شود.

- اگر محرك رشد سلول قوی باشد مجموعه سیکلین D-CDK 4/6 پروتئین RB را فسفیریله کرده و غیرفعال می‌کند و بنابراین E2F آزاد می‌شود و سیکلین E رونویسی DNA و چرخه سلولی می‌گردد و سلول وارد مرحله S می‌شود. مجموعه CDK/E باعث تحریک رونویسی DNA و چرخه سلولی می‌شود. بنابراین E2F تنها هدف RB نمی‌باشد. بلکه RB به عوامل

حسگرهای DNA تنظیم می‌شوند. این حسگرهای سیگنال‌های انتقال می‌دهند که باعث توقف چرخه سلولی می‌شوند و القاء آپوپتوز می‌کنند.

به طور خاص نتایج نقطه بازرسی G1 به S باعث افزایش تقسیم سلولی و ورود مداوم سلول‌ها به مرحله S می‌شوند و بنابراین در اکثر سرطان‌ها این نتایج وجود دارند.

(الف) جهش‌های شایع در سیکلین‌ها عبارتند از:

۱- جهش کسب عملکرد در سیکلین D یا CDK4 در بسیاری از سرطان‌ها مثل پستان، مری، کبد و لغوم و تومورهای پلاسماسل

۲- تقویت ژن CDK4 در ملانوم‌ها و سارکوم‌ها و گلیوبلاستوم‌ها

۳- جهش‌هایی که سیکلین B و E و سایر CDK‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند که البته ناشایع هستند.

(ب) جهش‌هایی حذف عملکرد در CDK1:

۱- جهش‌هایی حذف سلولی زایا در CDKN2A که مهارکننده CDK به نام P16 را کد می‌کند در ۲۵٪ ملانوم‌های خانوادگی دیده می‌شود.

۲- حذف یا غیرفعال شدن اکتسابی CDKN2A در ۷۵٪ موارد کارسینوم پانکراس، ۷۰-۴۰٪ گلیوبلاستوم‌ها و سرطان‌های مری و لوسیمها و ۲۰٪ کارسینوم‌های غیرسلول کوچک ریه و سارکوم‌های بافت نرم و کانسر مثانه دیده می‌شود.

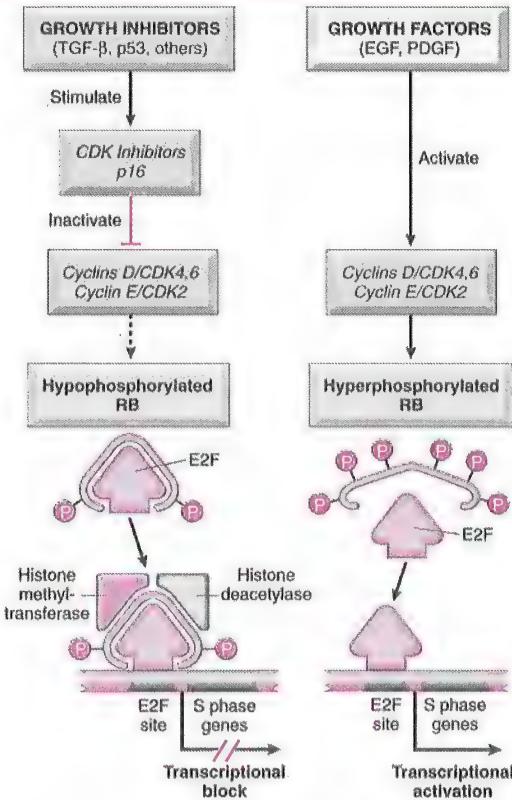
## عدم حساسیت به سیگنال مهارکننده رشد: ژن‌های سرکوبگر تومور

در حالت طبیعی، فراورده‌های ژن‌های سرکوبگر تومور بر عکس انکوپروتئین‌ها عمل کرده و مانند ترمز برای توقف تکثیر سلولی هستند. اختلال در این ژن‌ها سبب رشد بیش از حد سلول می‌شود.

این ژن‌های سرکوبگر، باعث ورود سلول از حالت تقسیم، به مرحله G0 و خاموشی می‌شوند و یا سلول وارد ذخیره تمايز یافته‌پس از میتوز می‌شود و قدرت تکثیر را از دست می‌دهد و یا اینکه پیری سلولی رخ داده و سلول دچار آپوپتوز می‌شود.

## ژن RB: فرمانده پرفة سلول

ژن RB اولین ژن سرکوبگر کشش شده است و جهش در آن باعث رتینوبلاستوم می‌شود. ارتباط RB و رتینوبلاستوم به صورت دو ضربه‌ای است (two hit) یعنی دو جهش در



شکل ۶-۵. نقش RB در تنظیم نقطه بازرسی  $G1 \rightarrow S$  در چرخه سلولی. هیپوفسفریله که با عامل رونویسی E2F به صورت کمپلکس در آمده، اتصال یافته و عوامل بازآرایی کروماتین (هیستون داستیلاز و هیستون متیل ترانسферاز) را فرا خوانده و رونویسی ژن‌هایی را که مخصوصات آنها برای مرحله S چرخه سلولی ضروری است، مهار می‌کند. زمانی که RB توسط کمپلکس‌های سیکلین CDK4/D، سیکلین CDK6/D، سیکلین CDK2/E فسفریله می‌گردد، E2F را رها می‌کند. مهارکننده‌های CDK، فسفریلاسیون RB ژن‌های مرحله S را فعال می‌کنند. مهارکننده‌های CDK، فسفریلاسیون RB را مهار می‌کنند، به علت این که آنها کمپلکس‌های سیکلین / CDK را غیرفعال می‌سازند. تقریباً همه سلول‌های سرطانی به دلیل جهش در یکی از فاکتور رشد مشتق از پلاکت.

MDM2 متصل می‌باشد. در صورت وقوع آسیب DNA حسگرهایی مثل پروتئین کیناز ATM (آتاکسی تلانژکتازی)

رونویسی دیگری مثل عوامل رونویسی اختصاصی عضله، چربی و ملانوپسیت و ماکروفاز متصل می‌گردد. بنابراین RB کنترل پیشرفت چرخه سلولی را در  $G1$  با تمايز سلولی همراه می‌کند.

**نکته مهم:** در همه سرطان‌ها خود RB چهار جهش نمی‌شود، بلکه ممکن است جهش در سایر ژن‌های کنترل کننده فسفریلاسیون RB رخ دهد.

- مثلاً جهش در CDK4 یا بیان بیش از حد سیکلین D باعث تسهیل فسفریلاسیون و غیرفعال شدن RB می‌گردد. تقویت یا جابجایی ژن سیکلین 1 منجر به بیان بیش از حد سیکلین D می‌گردد.

- غیرفعال شدن ژن‌های کد کننده CDK1 موجب برداشت ترمز از فعالیت CDK / سیکلین می‌گردد و چرخه سلولی را پیش می‌برد.

- ژن CDKN2A که یک مهارکننده CDK4 به نام P16 را کد می‌کند نیز در صورت جهش باعث القاء تومور می‌شود.

**نکته مهم:** در اکثر سلول‌های سرطان حداقل یکی از چهار تنظیم کننده کلیدی چرخه سلولی جهش پیدا می‌کنند (۱ P16 / ۲ سیکلین D / ۳ CDK4 / ۴ CDK4 / ۵ S phase genes).

**نکته مهم:** در سرطان‌های ناشی از ویروس‌های انکوژن خاص، پروتئین‌های ویروس مستقیماً RB را هدف قرار می‌دهند. مثلاً پروتئین E7 ویروس HPV به شکل هیپوفسفریله متصل می‌گردد و از مهارکردن عوامل رونویسی E2F جلوگیری می‌کند. بنابراین عملکرد RB حذف می‌شود و رشد کنترل نشده سلول رخ می‌دهد.

### ژن TP53: نگرانی ژنوم

ژن سرکوبگر تومور TP53 که پروتئین P53 را کد می‌کند شایع‌ترین ژن جهش یافته در سرطان‌های انسان است. پروتئین P53 فاکتور رونویسی است که از سه مسیر باعث مهار تغییر شکل و رشد سلول می‌شود:

۱ - فعال کردن توقف در چرخه سلولی (سکون یا Quisence سلول)

۲ - القاء توقف دائمی چرخه سلولی (که پیری نام دارد)

۳ - القاء آپوپتоз سلول

انواعی از استرس‌ها مثل آتونکسی، فعالیت فاکتورهای رشد P53 و آسیب DNA باعث تحریک Myc (RAS) می‌شوند.

طبیعی نیمه عمر کوتاهی دارد (۲۰ دقیقه) چرا که با

اکتیوین‌ها می‌باشند. TGF- $\beta$  مهار کننده قوی تکثیر در سلول‌های اپی‌تیالی، اندوتیالی و خونساز می‌باشد و فرآیندهای سلولی را با اتصال به مجموعه‌گیرندهای ۱ و ۲ TGF- $\beta$  کنترل می‌کند. فعال شدن این گیرندها باعث فعال کردن رونویسی CDK1 ها و غیرفعال شدن ژن‌های پیش‌برنده رشد مثل CDK4 و Myc می‌شود.

اثرات آن در سرطان عبارتند از:

(A) جهش در گیرنده نوع II، از TGF- $\beta$  (مولکول) باعث سرطان کولون، معده و اندومتر می‌شود.

(B) غیرفعال شدن SMAD4 در سرطان پانکراس دیده می‌شود.

(C) اختلال در مسیرهای پایین‌دست TGF- $\beta$  مثل حذف P21 یا بیان بیش از حد MDM2 در برخی سرطان‌های دیگر رخ می‌دهد.

**نکته مهم:** در بسیاری از سرطان‌ها سیگنال TGF- $\beta$  تبدیل سلول اپی‌تیال به مژانشیم را القا می‌کند که باعث افزایش توانایی مهاجرت و تهاجم و متاستاز می‌گردد.

### موار تماسی APC و NF2

در سلول‌های طبیعی در محیط کشت وقتی ردیف‌های تک‌لایه سلولی تشکیل شوند فرآیند تکثیر متوقف می‌شود که این امر به دلیل مهار تماسی است. علت مهار تماسی پروتئین‌های غشایی کاده‌رین‌هاستند. کاده‌رین E (اپی‌تیال) واسطه اتصال سلول به سلول در اپی‌تیلیوم است. حفظ مهار تماسی توسط کاده‌رین دو مکانیسم دارد:

(A) ژن سرکوبیگر تومور NF2 که محصول آن نوروفیرومین نام دارد (مرلین) در پایین دست کاده‌رین E قرار دارد و باعث مهار اتصالی می‌شود. بنابراین جهش هموزیگوت NF2 در رده سلولی زایا عامل تومورهای عصبی است مثل نوروفیروماتوز نوع ۲.

(B) کاده‌رین توانایی اتصال به بتاکاتین دارد که یک جزء کلیدی مسیر ارسال پیام Wnt است و در آرایش سلول‌های اپی‌تیال خصوصاً در روده‌ها دخالت دارد و باعث مهار تماسی می‌گردد.

یک ژن سرکوبیگر تومور است که یک پروتئین سیتوپلاسمی تولید می‌کند که عملکرد آن القای تحریب بتاکاتین است. بتاکاتین جزء اصلی مسیر Wnt است. Wnt‌ها فاکتورهای محلول هستند که به گیرنده Wnt متصل شده و از تجزیه بتاکاتین توسط APC جلوگیری می‌کنند. بنابراین بتا

فعال شده و P53 را از MDM2 جدا می‌کنند و در نتیجه نیمه عمر P53 بالا رفته و باعث تحریک رونویسی ژن‌های هدف می‌شوند.

مسیرهای طبیعی مهار رشد سلول توسط P53 عبارتند از:

۱- **توقف چرخه سلولی** به عنوان پاسخ به آسیب DNA. در انتهای G1، ژن CDK1 رونویسی شده و CDKN1A (P21) تولید می‌کند که این مسیر وابسته به است. پروتئین P21 کمپلکس سیکلین – CDK را مهار کرده و از فسفریلاسیون RB جلوگیری می‌کند و سلول‌ها را در مرحله G1 نگه می‌دارد. P53 ژن‌های ترمیم کننده آسیب DNA را نیز القا می‌کند. اگر آسیب ترمیم نشود P53 آپوپتوز آپوپتوز را القا می‌کند.

۲- **القاء پیری**، پیری توقف دائمی چرخه سلول است. P53 باعث تغییرات کلی کروماتین شده و با فعال شدن P53 یا RB یا CDK1 پیری رخ می‌دهد.

۳- **افزایش بیان ژن‌های پیش‌آپوپتوزی** مثل BAX و PUMA که آخرین مکانیزم محافظت در برابر نئوپلاسم است. **نکته مهم:** ۷۰٪ سرطان‌های انسانی دچار نقص در هستند و بقیه موارد نیز نقایص در بالادست و یا پایین دست ژن TP53 دارند.

در اکثر موارد جهش در هر دو آلل P53 می‌باشد. در برخی موارد ژن TP53 سالم است ولی به دلیل تقویت MDM2 عملکرد آن از دست می‌رود مثلاً در سارکوم‌ها.

- **سندروم لی فرومی** (Li fraumeni): این افراد یک آلل جهش یافته TP53 را به ارث می‌برند و آنها را مستعد تومور می‌کند. چرا که فقط یک ضربه اضافی برای غیرفعال شدن آلل دوم ضروری است. این افراد در سن ۵۰ سالگی با احتمال ۲۵ برابر ایجاد تومورهای بدخیم مواجهند. طیف تومورهای آنها وسیع است و شامل سارکوم، سرطان پستان، لوسومی، تومور مغزی و کارسینوم کورتکس آدنال هستند. تومورها در این بیماران در سن پایین‌تر و با تعداد بیشتر هستند.

**نکته:** ویروس‌های انکوژن DNA دار می‌توانند TP53 را هم غیرفعال کنند. مثلاً پروتئین‌های ویروس پولیوما و هپاتیت B به P53 طبیعی اتصال یافته و مانع فعالیت حفاظتی آن شوند.

### مسیر عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا (TGF- $\beta$ )

TGF- $\beta$  معروفترین مولکولی است که سیگنال‌های ضد تکثیر را به سلول القا می‌کند. این مولکول عضوی از فاکتورهای رشد است که شامل خانواده پروتئین مورفوژنیک استخوان (BMP) و

برخی از نقاط مهم ارتباط فاکتورهای رشد و متابولیسم سلولی عبارتند از:

۱ - ارسال **سیگنال گیرنده فاکتور رشد**. فاکتور رشد علاوه بر ارسال سیگنال به هسته، پیام‌هایی ایجاد می‌کند که باعث افزایش جذب گلوکز و مهار فعالیت پیرورات کیناز (مرحله آخر مسیر گلیکولیز) می‌شود. این امر باعث ساخت واسطه‌های RNA و DNA و بالا دست گلیکولیز می‌شود که برای سنتز RNA و پروتئین به کار می‌رودند.

۲ - ارسال **سیگنال RAS** سیگنال‌های پایین دست RAS، فعالیت ناقلین گلوکز و آنزیم‌های گلیکولیز را افزایش می‌دهند و بنابراین باعث افزایش گلیکولیز می‌شوند. همچنین شانت مسیر میتوکندری را به سمت تولید لیپید و پروتئین می‌برند.

۳ - **Myc** مسیرهای رشد بیان فاکتور رونویسی Myc را افزایش می‌دهند که باعث افزایش متابولیسم و رشد سلولی می‌شود، مثلاً از طریق مسیر مربوط به آنزیم‌های گلیکولیز و گلوتامیناز. گلوتامیناز برای مصرف گلوتامین در میتوکندری ضروری است، زیرا گلوتامین منبع اصلی ریشه‌های کربن برای ساخت اجزای سلول است.

**نکته مهم:** در حالت طبیعی ژن‌های سرکوبگر تومور اثرات گیرنده‌های رشد را مهار می‌کنند. مثلاً ژن‌های PTEN و NF1 و روی سیگنال‌های پایین دست فاکتور رشد و RAS اثر کرده و اثر واربورگ را مهار می‌کنند. P53 نیز ژن‌های هدفی را افزایش می‌دهد که جذب گلوکز و گلیکولیز و لیپوژن و تولید NADPH را مهار می‌کنند.

دو ارتباط مهم دیگر بین متابولیسم سلولی و سرطان وجود دارند که عبارتند از اتوفازی و انکومتابولیت‌ها.

### اتوفازی

وضعيت کمبود شدید مواد غذایی است که در آن سلول رشد خود را متوقف کرده و ارگانل‌های خود و پروتئین‌ها و غشاهای خود را به عنوان منبع انرژی می‌خورد و به این ترتیب سلول زنده می‌ماند.

ولی سلول‌های سرطان، بدون القای اتوفازی در شرایط محیطی کمبود غذایی زنده می‌مانند. بنابراین در سلول سرطانی مسیرهای القا کننده اتوفازی دچار اختلال هستند. ژن‌های القا کننده اتوفازی از نوع ژن‌های سرکوبگر تومور هستند. البته سلول‌های سرطانی می‌توانند گاهی از اتوفازی برای

کاتینین وارد هسته شده و رونویسی را فعال می‌کند و باعث کاهش مهار تاماسی می‌گردد. در سلول‌های طبیعی و خاموش، بتاکاتینین سیتوپلاسمی توسط APC تجزیه می‌شود. بنابراین از دست رفتن APC باعث مهار تجزیه بتاکاتینین و فعالسازی نامتناسب Wnt شده و کاهش مهار پاسخ تاماسی ایجاد می‌گردد. این موضوع در بیماری ارثی پولیپوز آدنوماتوز کولون (APC) رخ می‌دهد و این بیماران دارای پولیپ‌های آدنومی فراوان در کولون هستند که احتمال بدخیمی زیاد دارند.

همچنین جهش در APC باعث افزایش رونویسی سیکلین D1 و افزایش تنظیم کننده‌های رونویسی TWIST و SLUG می‌گردد که بیان E کاده‌رین را سرکوب کرده و باعث کاهش مهار تاماسی می‌گردد.

**نکته مهم:** در ۷۰ تا ۸۰ درصد سرطان‌های تک‌گیر کولون جهش APC دیده می‌شود و در بقیه موارد جهش‌های فعال کننده بتاکاتینین نشان می‌دهند که سلول‌ها را در برابر عمل APC مقاوم می‌کنند.

### تغییر متابولیسم سلولی

حتی با وجود اکسیژن فراوان، سلول‌های سرطانی شکل خاصی از متابولیسم دارند که با سطوح بالای جذب گلوکز و افزایش تبدیل گلوکز به لاکتوز (تحمیر) از طریق مسیر گلیکولیز مشخص می‌شود. این پدیده **اثر واربورگ** نام دارد.

گلیکولیز هوایی تنها ۲ مولکول ATP به ازای هر مولکول گلوکز تولید می‌کند ولی فسفوریلاسیون اکسیداتیو ۳۶ مولکول ATP به ازای هر مولکول گلوکز تولید می‌کند.

ولی نکته مهم این است که گلیکولیز هوایی مواد متابولیک واسطه‌ای را در اختیار سلول‌های توموری سریعاً تقسیم شونده قرار می‌دهد که برای تولید اجزای سلولی مورد نیازند، در حالی که این کار در فسفوریلاسیون اکسیداتیو رخ نمی‌دهد. بنابراین سلول سرطانی برای تأمین اجزایی مثل DNA، RNA، پروتئین‌ها و لیپیدها و ارگانل‌ها نیاز به گلیکولیز دارد.

برنامه‌ریزی مجدد و متابولیسم در سلول، توسط آبشارهای پیامرسان در پایین دست گیرنده فاکتور رشد ایجاد می‌شود. این مسیرها در اثر جهش در انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر توموری دچار اختلال می‌شود. در حالت طبیعی در سلول، گلیکولیز هوایی زمانی که سلول رشد نمی‌کند متوقف می‌گردد، ولی در اثر جهش‌های فوق در سلول سرطانی گلیکولیز هوایی ادامه می‌یابد.

اكتسایی و تغییرات بیان ژنی ایجاد می‌شود که اجزای مسیر داخلی آپوپتوز را از کار می‌اندازند و یا تعادل فاکتورهای تنظیم کننده را به نفع بقای سلولی در مواجهه با استرس‌های درونزاد تغییر می‌دهند.

#### در ابتداء خلاصه‌ای از مسیر داخلی آپوپتوز:

تعادل غشای خارجی میتوکندری توسط سه گروه پروتئین کنترل می‌شود.

۱- اعضای پیش آپوپتوزی BAK و BAX از خانواده Bcl2

۲- اعضای ضد آپوپتوزی خانواده Bcl2 مثل MCL-1

Bcl-XL

۳- پروتئین‌های BH3-only که شامل BAD و BID و PUMA هستند و تعادل بین دو گروه قبلی را تغییر داده و از طریق خنثی کردن اعمال پروتئین‌های ضد آپوپتوزی به سمت القای آپوپتوز می‌برند.

فعالیت BAK و BAX باعث ورود سیتوکروم C از میتوکندری به سیتوزول شده و در آنچا با APAF1 متصل و کاسپاز ۹ کاسپاز ۳ را شکسته و آن را فعال می‌کند.

البته پروتئین‌های دیگری به نام مهارکننده آپوپتوز (IAP) با اتصال به کاسپاز ۹ عمل می‌کنند و باعث مهار آپوپتوز می‌شوند. با توجه به مسیرهای فوق، مکانیسم‌های اصلی فرار از آپوپتوز در سلول سرطانی عبارتند از:

۱- از دست رفتن عملکرد TP53.

TP53 مستقیماً روی Bcl2 که عضو پیش آپوپتوزی BH3-only از خانواده Bcl2 است عمل می‌کند. بنابراین وقوع جهش در TP53 باعث مهار PUMA و مهار آپوپتوزی می‌شود.

۲- بیان پیش از حد اعضای ضد آپوپتوز خانواده Bcl2

مثلاً در لنفوم فولیکولر که جابجایی ۱۸ و ۱۴ رخ می‌دهد که روی کروموزوم ۱۸ را به ژن زنجیره سنگین ایمونوگلوبین روی کروموزوم ۱۴ منتقل می‌کند. در نتیجه Bcl2 پیش از حد بیان می‌شود و باعث مهار آپوپتوز لنفوسيت‌ها می‌گردد. در اینجا عمدتاً کاهش مرگ سلولی وجود دارد تا تکثیر زیاد سلولی و بنابراین لنفوم فولیکولر دارای رشدی آهسته است. در لوسمی لنفوسيتی مزمن فقدان بیان miRNA خاص که باعث کاهش بیان Bcl2 در حالت طبیعی می‌شوند، باعث افزایش پیش از حد Bcl2 می‌شود.

**نکته:** در سرطان‌های ریه و پستان تقویت ژن MCL-1 از

اعضای ضد آپوپتوزی خانواده Bcl2 رخ می‌دهد.

تبديل به وضعیت خاموشی (Dormant) استفاده کنند. در این وضعیت سکون (hibernation) متابولیک وجود دارد و سلول برای مدت طولانی در شرایط سخت زنده می‌ماند. بنابراین اتفاقی می‌تواند دوست یا دشمن یک تومور باشد.

#### انکومتابولیسم

گروه دیگر تغییرات ژنتیکی، جهش در آنزیم‌های چرخه کربس هستند. که مهم‌ترین آنها ایزوسیترات دهیدروژناز (IDH) است. این یک ماده انکومتابولیت است، یعنی مولکول‌های کوچکی که به طور مستقیم به وضعیت تغییر شکل یافته سلول کمک می‌کنند.

مراحل مسیر انکوژنیک IDH عبارتند از:

۱- IDH جهشی را کسب می‌کند که منجر به جایگزینی اسیدهای آمینه خاص می‌شود. بنابراین توانایی عملکرد خود به عنوان IDH را از دست داده و فعالیت آنژیمی جدیدی را کسب می‌کند که تولید ۲ هیدروکسی گلوتارات را کاتالیز می‌کند.

۲- هیدروکسی گلوتارات مهارکننده چند آنژیم دیگر است که اعضای خانواده TET هستند مثل TET2.

۳- متیلاسیون DNA را تنظیم می‌کند. از دست رفتن TET2 منجر به متیلاسیون غیرطبیعی DNA و تغییرات اپی‌ژنتیک می‌شود.

۴- متیلاسیون غیرطبیعی منجر به بیان ناصحیح ژن‌های سرطانی می‌شود که باعث تومورزایی می‌شوند. بنابراین، IDH جهش یافته با تولید ۲ هیدروکسی گلوتارات به عنوان یک انکوپروتئین عمل می‌کند و سر دسته انکومتابولیتها است.

**نکته مهم:** جهش IDH در سرطان‌های زیر دیده می‌شود: کلائزیوکارسینوم، گلیوما، لوسمی میلوئید حاد و سارکومها

#### فرار از مرگ سلولی

سلول‌های توموری دارای جهش‌هایی در ژن‌های تنظیم آپوپتوز هستند که آنها را در برابر آپوپتوز مقاوم می‌کند.

آپوپتوز دو مسیر دارد:

۱- مسیر داخلی یا میتوکندریایی که توسط کمبود فاکتورهای رشد و آسیب DNA آغاز می‌شود.

۲- مسیر خارجی که توسط رسپتور مرگ FAS و لیگاند FAS القا می‌شود.

- فرار از آپوپتوز در سلول سرطانی توسط جهش‌های

باشد نمی‌تواند از ۱ تا ۲ میلی‌متر بزرگ‌تر شود، مگر اینکه دارای رگ گردد. زیرا تومورها نیز به مواد غذایی و اکسیژن نیاز دارند. بنابراین سرطان‌های در حال رشد باعث تحریک آنژیوژن‌ز

می‌شوند. تولید عروق جدید دو اثر دارد:

- ۱ - خونرسانی مواد غذایی و اکسیژن را تأمین می‌کند.
- ۲ - سلول‌های اندوتیلیومی جدید با ترشح IGF (فاکتور رشد انسولینی) و PDGF رشد سلول‌های مجاور را تحریک می‌کند. البته عروق توموری کاملاً طبیعی نیستند، بلکه دارای نشت بوده و متسخ هستند و الگوی بدون نظم دارند.

آنژیوژن‌ز تومور در اثر تعادل عوامل رگزا و عوامل مهار آنژیوژن‌ز کنترل می‌شود. اکثر تومورها در مراحل اولیه القای آنژیوژن‌ز نمی‌کنند. ولی به دلیل کمبود مواد غذی پس از چند سال سوئیچ آنتی‌زن پیدا می‌کنند. یعنی افزایش تولید مولکول‌های آنژیوژن‌ز و یا از دست رفتن مهارکننده‌های آنژیوژن‌ز رخ می‌دهد. این فاکتورها توسط خود سلول توموری یا سلول‌های التهابی یا استروما، تولید می‌شوند.

**نکته مهم:** پروتئازهای تولید شده توسط تومور باعث آزادشدن bFGF پیش رگزا از ماتریکس خارج سلول شوند. در مقابل اندوستاتین و آنژیوستاتین به عنوان مهارکننده آنژیوژن‌ز بر اثر شکست کلازن و پلاسمینوژن ایجاد می‌شوند، که دارای اثرات مهارکننده آنژیوژن‌ز هستند.

تعادل عوامل رگزا و ضد رگزا توسط عوامل زیر تأثیر می‌ذیند:

۱ - هیپوکسی، HIF-1 $\alpha$  را تثبیت می‌کند که سبب رونویسی سایتوکاین‌هایی مثل VEGF می‌شود که باعث تکثیر اندوتیلیوم می‌شوند.

۲ - جهش‌های سرکوبیگر تومور و انکوژن‌ها نیز تعادل را به سمت رگزایی می‌برند. مثلاً P53 در حالت طبیعی بیان مولکول ضد رگزایی ترومبوپسوندین ۱ را تحریک و بیان VEGF سرکوب می‌کند. بنابراین جهش در P53 باعث تحریک رگزایی می‌گردد.

۳ - رونویسی از VEGF توسط مسیر MAP-RAS کیناز RAS تحریک می‌شود و بنابراین جهش‌های کسب عملکرد در VEGF باعث تولید Myc می‌گردد.

**نکته مهم:** امروزه از عوامل ضد رگزایی به عنوان عوامل دارویی سرطان استفاده می‌شود و مثلاً داروی bevacizumab یک آنتی‌بادی مونوکلولال بوده که فعالیت VEGF را خشی می‌کند و برای درمان سرطان تأیید شده است.

**نکته مهم:** داروهای مهارکننده MDM2 باعث افزایش فعالیت P53 می‌شوند که می‌تواند باعث القاء آپوپتوز شده و در انواعی از سارکوم‌ها مؤثر باشد.

داروهایی که فعالیت پروتئین‌های BH3-only را تقلید می‌کنند و فعالیت اعضای ضد آپوپتوزی خانواده Bcl2 را مهار می‌کنند، نیز به عنوان درمان علیه لوسومی لنفوسيتی مزمن بکار می‌روند.

### ظرفیت تکثیر نامحدود (جاودانگی) سرطان

سلول‌های توموری برخلاف سلول طبیعی قادر به تکثیر نامحدود ندارند. سلول‌های طبیعی انسان حداً کمتر ظرفیت ۷۰ بار تقسیم دوستی دارند و بعد از آن وارد مرحله پیری می‌شوند. علت این امر کوتاهشدن تلومرها است، یعنی ماشین ترمیم DNA تلومرها کوتاه را به عنوان شکست DNA شناسایی کرده و با واسطه P53 و RB باعث القاء آپوپتوز می‌شوند. بنابراین در سلول‌های توموری فقط مهار رشد کافی نیست، بلکه باید سلول‌ها به شیوه‌ای از پیری سلولی و بحران میتوزی فرار کنند. اگر تلومراز در طی بحران سلول فعال شود دوباره سلول حفظ می‌شود. سلول دو راه برای این کار دارد:

۱ - تلومرازها در سلول‌های سوماتیک طبیعی غایب هستند و لی در سلول‌های بنیادی طبیعی فعالند. در اکثر سرطان‌ها آنزیم تلومراز افزایش می‌یابد و باقی‌ماندن تلومر دیده می‌شود.

۲ - برخی از تومورها دارای مکانیسم طولانی کردن آلترناتیو تلومراز هستند که وابسته به نوترکیبی DNA می‌باشد.

**نکته:** در تبدیل آدنوم کولون به کارسینوم کولون در ابتدا ناپایداری ژنوم با فعالیت کم تلومراز دیده می‌شود، ولی در مراحل بعدی کاروپتیپ‌های پیچیده با فعالیت بالای تلومراز دیده می‌شود.

**نکته:** در صورت وقوع چهش در TP53 یا RB، انتهای کروموزوم‌ها به هم متصل می‌شود که این امر باعث تشکیل کروموزوم‌های دی‌سترنیک می‌شود که در مرحله آنافاز جدا شده و باعث شکست‌های جدید در DNA دورشتهای می‌گردد.

ناپایداری ژنومی حاصل از چرخه تکراری پل زدن - اتصال - شکست باعث بحران میتوزی و آپوپتوز وسیع می‌گردد. اگر در هنگام بحران میتوزی سلول تلومراز را فعال کند چرخه فوق قطع شده و سلول زنده می‌ماند.

**ایجاد آنژیوژن‌ز پایدار**  
حتی اگر تومور توبر دارای تمام انحرافات و جهش‌های ژنتیکی

جدید اتصال می‌گردد که اتصال و مهاجرت سلول سرطانی را تسهیل می‌کند.

(D) مرحله نهایی تهاجم، حرکت سلول از میان غشاء پایه و ماتریکس است. مهاجرت با واسطه سایتوکاین‌های زیادی انجام می‌شود که عملکرد نهایی همه آنها اثر روی اکتین اسکلت سلولی است. تولید عوامل حرکتی اتوکرین از سلول‌های توموری باعث مهاجرت سلول‌ها می‌شود.

فرآوردهای شکستن ماتریکس مانند کلژن و لامینین و برخی عوامل رشد مثل عوامل شبه انسولینی ۱ و ۲ نیز فعالیت کوتاکتیک برای سلول‌های توموری دارند.

سلول‌های استرومایی عوامل اجرایی پاراکرین مثل عامل رشد هپاتوپیت/ عامل پخش کننده (HGF/SCF) تولید می‌کنند که به تومور اتصال می‌یابد و باعث تحرک سلول می‌شود. به عنوان مثال در گلیوبلاستوم مولتی‌فورم غلظت HGF/SCF بالا می‌رود.

## ۲ - انتشار عروقی و لانه‌گزینی (homing) سلول‌های توموری

روزانه از سلول‌های توموری تعدادی پخش می‌شوند که برخی به صورت منفرد و برخی به صورت توده آمبولی عروقی هستند. هم سلول توموری و هم DNA آنها در چریان خون قابل شناسایی هستند. چند فاکتور توانایی انتشار عروقی را محدود می‌کنند که عبارتند از: سلول‌های ایمنی میزبان در خون و همچنین سلول‌های ایمنی موجود در بافت میزبان دوم و فقدان حمایت استرومایی بافت دوم.

- مفهوم نهفتگی تومور به معنای وجود میکرومتاستازهای بدون پیشرفت در تومورهای ملانوم و کارسینوم پستان و پرستات است. این نهفتگی آخرین دفاع علیه بیماری متاستاتیک است.

منطقه‌ای که متاستاز در آن ظاهر می‌شود به دو فاکتور مرتبط است.

(الف) موقعیت آناتومیکی و درناز عروقی تومور اولیه

(ب) تمایل تومورهای خاص به بافت‌های خاص

اکثر متاستازها در اولین بستر مویرگی رخ می‌دهند، بنابراین **کبد و ریه** شایع‌ترین مکان‌های متاستاز هستند. تمایل به ارگان‌های خاص می‌تواند به دلایل زیر باشد.

(A) مولکول‌های چسبنده سلول‌های توموری دارای لیگاند‌هایی هستند که روی اندوتیال سلول‌های هدف بیان

## توانایی تهاجم و متاستاز

تهاجم و متاستاز دلایل اصلی ناخوشی و مرگ ناشی از سرطان هستند و توسط تعاملات بین سلول سرطان و ماتریکس خارج سلولی و استرومایا تعیین می‌شوند.

مراحل تهاجم به صورت تهاجم موضعی، گسترش به عروق و لنفاتیک، انتقال در سیستم عروقی، خروج از رگ‌ها، تشکیل میکرومتاستازها و رشد میکرومتاستازها و تبدیل به تومور ماکروسکوپی می‌باشد.

آبشار متاستازی دارای ۳ مرحله است:

### ۱) تهاجم به ماتریکس فارج سلولی

تهاجم به ECM آبشار متاستاز را شروع می‌کند که دارای مراحل زیر است:

(A) شل‌شدن ارتباطات بین سلولی در سلول‌های توموری. چرا که در سلول‌های توموری عملکرد E کاده‌رین از دست می‌رود که یا اثر جهش در E کاده‌رین و یا افزایش بیان بتا کاتنین و یا بیان نامناسب عوامل رونویسی TWIST و SNAIL که بیان E کاده‌رین را سرکوب می‌کنند صورت می‌گیرد.

(B) تجزیه موضعی غشاء پایه و بافت همبند بینایینی هم سلول‌های توموری و هم استرومای و فیبروبلاست‌ها و سلول‌های التهابی باعث تولید پروتئازها می‌شوند. این پروتئازها شامل MMP (متالوپروتئینازهای ماتریکس) و کاتپسین D و فعال کننده اروکیناز پلاسمینوژن هستند. ۹ MMP یک ژلاتیناز است و همچنین باعث شکست کلژن نوع IV موجود در غشاء پایه می‌شود و همچنین باعث آزادشدن VEGF از ماتریکس خارج سلولی می‌شود.

البته به صورت همزمان سطح مهارکنندهای متالوپروتئیناز نیز کاهش می‌یابد.

**نکته مهم:** تومورهای خوش‌خیم پستان و کولون و معده فعالیت کلژن‌زاس نوع IV را به میزان کم ولی تومورهای بدخیم فعالیت زیاد آن را نشان می‌دهند.

(C) تغییر در اتصال سلول توموری به پروتئین‌های ECM

در حالت طبیعی سلول‌های اپی‌تیلیومی به لامینین و کلژن غشاء پایه چسبیده‌اند و از دست رفتن این چسبندگی باعث القای آپوپتوز می‌شود. ولی سلول‌های تومور نسبت به این موضوع مقاومند. همچنین تغییرات ماتریکس تهاجم و متاستاز را تسهیل می‌کند. تجزیه پروتئین‌های غشاء پایه مثل کلژن نوع IV و لامینین توسط MMP-2 یا 9 باعث ایجاد محلهای

## فرار از پایش سیستم ایمنی

سلول‌های توموری در حالت طبیعی به عنوان ماده خارجی شناسایی و توسط سیستم ایمنی حذف می‌شوند.

اصول ارتباط سرطان و سیستم ایمنی عبارتند از:

۱ - سلول‌های سرطان انواع آنتی‌زن‌هایی بیان می‌کنند که سیستم ایمنی میزبان را تحریک می‌کنند و باعث مهار بروز سرطان می‌شوند.

۲ - در برخی موارد پاسخ ایمنی ناکارآمد است و به سلول سرطانی اجازه فرار از پاسخ‌های ضد توموری می‌دهد.

۳ - مکانیسم‌های فرار ایمنی و دستکاری ایمنی منجر به کشف ایمونوتراپی‌های جدید سرطان شده است.

## آنتی‌زن‌های توموری

علاوه بر جهش‌های محرك، جهش‌های رهگذار نیز در سرطان تجمع پیدا می‌کنند. این جهش‌ها ممکن است ناشی از عوامل محيطی مثل نور خورشید یا دود باشند. این جهش‌ها پروتئین‌های جدیدی به نام نئوآنتی‌زن تولید می‌کنند که سیستم ایمنی آنها را قبلاً ندیده است. گاهی اوقات پروتئین‌های غیرجهش یافته بیان شده توسط سلول توموری می‌تواند پاسخ ایمنی میزبان را تحریک کند.

۱ - یکی از این آنتی‌زن‌های **تیروزیناز** است که در ملانوسیت‌های طبیعی و ملانوم بیان می‌شود و سیستم ایمنی می‌تواند به آن پاسخ دهد.

۲ - گروه دیگری **آنتی‌زن سرطان** - بیضه است (Cancer-testis) است که توسط زن‌هایی که در تمام بافت‌های بالغین بجز سلول زایای بیضه خاموش هستند کد می‌شوند. این پروتئین در بیضه حضور داشته ولی به دلیل عدم حضور مولکول MHC-I در اسپرم، در سطح سلول بیان نمی‌شود. بنابراین آنتی‌زن اختصاصی تومور بوده و قادر به تحریک ایمنی ضد تومور هستند.

۳ - همچنین پروتئین‌های ویروسی که توسط ویروس‌های انکوژن بیان می‌شوند، توسط سلول‌های آلوده به ویروس DNA دار انکوژن بیان می‌گردند. مهم‌ترین این ویروس‌ها HPV و EBV هستند.

**نکته مهم:** سلول‌های T سیتوکسیک آنتی‌زن‌های ویروسی را شناسایی می‌کنند و نقش مهمی در پایش ایمنی تومورها و کشتن سلول‌های آلوده به ویروس دارند.

می‌شوند.

(B) کمکاین‌ها، بسیاری از سرطان‌ها گیرنده کمکاین CXCR4 را بیان می‌کنند که در خروج سلول‌های توموری مثلاً در سرطان پستان از جریان خون نقش دارند.

(C) بافت هدف باید زمینه مناسبی برای سلول توموری باشد. بنابراین عضلات اسکلتی و طحال به ندرت مناطق گیرنده متاستاز هستند.

**نکته بسیار مهم:** کارسینوم پروستات ترجیح‌آمیز استخوان انتشار می‌یابد. کارسینوم ریه به غدد آدرنال و مغز انتشار می‌یابد. نوروبلاستوم‌ها به کبد و استخوان انتشار می‌یابد.

## ۱۳ - متاستاز

برخی تومورهای بیشتر از بقیه متاستاز می‌دهند. متاستاز تفاوت ذلتی تومورهای است. مثلاً کارسینوم سلول کوچک ریه همیشه به مناطق دوردست متاستاز می‌دهد، ولی کارسینوم سلول بازال پوست به ندرت متاستاز می‌دهد.

دو نظریه در مورد متاستاز وجود دارد.

۱ - سلول‌های تومور در حال رشد جهش‌هایی را جمع می‌کنند که برای متاستاز لازم است.

۲ - توانایی متاستاز در همان مراحل اولیه پیدایش تومور کسب می‌شود.

البته شدت آنزیوئنر و ماهیت استرومای تومور و حضور سلول‌های ایمنی نیز بر متاستاز اثر دارند. به نظر می‌رسد زن‌هایی وجود دارند که کنترل برنامه‌های بیان زن‌های متاستاز را افزایش می‌دهند. برخی از مهم‌ترین زن‌های تعیین کننده متاستاز TWIST و SNAI1 و باعث تبدیل ابی‌تیلیوم به مزانشیم می‌شوند.

در جریان این تبدیل در کارسینوم‌ها، نشانگرهای خاص مثل E کاده‌رین کاهش یافته و نشانگرهای دیگر مثل ویمینتین و اکتین عضله صاف افزایش می‌یابند. این تغییرات باعث تبدیل شکل چندوجهی سلول ابی‌تیلیوئید به شکل مزانشیمی دوکی همراه با افزایش تولید آنزیم‌های پروتولیتیک می‌شوند که به این ترتیب تهاجم و متاستاز آسان می‌شود.

**نکته مهم:** از دست رفتن بیان E کاده‌رین حادثه اصلی در تبدیل ابی‌تیلیال به مزانشیمال است و بنابراین زن‌های SNAI1 و TWIST باعث سرکوب بیان E کاده‌رین می‌شوند.

خودایمنی مثل کولیت شوند. امروزه تلاش‌هایی برای تهیه واکسن‌های توموری با استفاده از نتوآنتی‌ژن‌های توموری صورت گرفته است. همچنین ایمونوتراپی سرطان نیز در حال گسترش است.

پیشرفت‌ترین نوع ایمونوتراپی، CTL‌های مشتق از بیماران می‌باشد که برای گیرنده‌های آنتی‌ژن کایمیریک (CAR) مهندسی شده‌اند. CAR‌ها دارای یک محدوده خارج سلولی متشکل از آنتی‌بادی هستند که به آنتی‌ژن توموری متصل می‌شوند و دارای یک محدوده داخل سلولی هستند که سیگنال را انتقال می‌دهند تا CTL‌ها را فعال کنند.

**نکته:** سلول‌های T حاوی CAR، کشندگانی قوی هستند و در بیماران لوسی لفوبلاستیک حاد B پسرفت طولانی مدت ایجاد می‌کنند.

**نکته مهم:** مهارکننده‌های نقاط بازرسی اگر قبیل از شیمی‌درمانی تجویز شوند و یا اگر در ترکیب با درمان‌های هدف‌دار علیه تومور تجویز شوند ممکن است مؤثرتر باشند.

### عوامل تسریع کننده سرطان

علاوه بر ۸ خصوصیت اصلی ذکر شده دو ویژگی و توانمندی دیگر نیز باعث استعداد ابتلا و تسریع سرطان می‌شوند. ۱) ناپایداری ژنومی ۲) التهاب پیش‌برنده تومور.

### ۱- ناپایداری ژنومی به عنوان بانی بدخیمی

کانسرها به طور کلی پایامد نادر چیزها هستند، چرا که در حالت طبیعی سلول توانایی حس و ترمیم آسیب DNA را دارد. ولی افرادی که با نقاچیص و راثتی ژن‌های ترمیم کننده DNA متولد می‌شوند در معرض خطر بالای سرطان هستند. سه سیستم ترمیم DNA وجود دارند:

۱- ترمیم ناهمخوانی DNA (mismatch repair)

۲- ترمیم برش نوکلئوتیدی (base excision repair)

۳- ترمیم نوکلئیکی (recombination)

در اینجا بخی سندرهای ارشی ناشی از اختلالات ترمیم DNA دریانش می‌شوند.

### سندرم سرطان کولون غیرپولیپوزی ارشی (HNPCC)

در این سندرم نقاچیص در ژن‌های ترمیم ناهمخوانی وجود دارد. این بیماری با کارسینوم خانوادگی کولون که سکوم و کولون پروگریمال را درگیر می‌کند مشخص می‌گردد.

### پاسخ‌های ایمنی مؤثر نسبت به آنتی‌ژن‌های توموری

مرگ سلول سلطانی به دلیل رشد، استرس‌های متابولیک و هیپوکسی رخ می‌دهد و مرگ آنها باعث پاسخ ایمنی میزبان می‌شود چرا که سیگنال‌های خطر را آزاد می‌کند و این سیگنال‌ها ایمنی ذاتی از جمله فاگوسیت‌ها و سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن را تحریک می‌کند. برخی از سلول‌های مرده توسط سلول‌های دندریتیک فاگوسیتیز شده و به گره‌های لنفاوی مهاجرت کرده و نتوآنتی‌ژن‌های توموری را بر روی مولکول‌های MHCI بیان می‌کنند. این آنتی‌ژن‌ها سلول‌های CD8<sup>+</sup> را فعال می‌کنند. همچنین سلول‌های T باریگر CD4<sup>+</sup> تولید کننده γ-IFN نیز ماکرووفازها را فعال می‌کنند و در تخریب تومور مشارکت دارند.

### فرار سرطان از سیستم ایمنی

ویرایش ایمنی سرطان برای توصیف توانایی سیستم ایمنی جهت انتخاب داروینی در زیرگروه‌های توموری استفاده می‌شود که قادر به فرار از ایمنی میزبان هستند.

سلول‌های توموری انواعی از تغییرات را برای فرار از پاسخ‌های سلول‌های لنفوسیت سیتوتوکسیک نشان می‌دهند.

۱- چهش در ۲ $\beta$  میکروگلوبولین که از انسجام مولکول‌های MHC-1 جلوگیری می‌کند.

۲- مهار نقاط بازرسی ایمنی که به طور طبیعی برای حفظ تحمل به خودی و کنترل پاسخ ایمنی حیاتی هستند.

- یکی از مهم‌ترین نقاط بازرسی ایمنی پروتئینی به نام PD-L1 است (لیگاند مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) که روی سطح سلول توموری بیان می‌شود. زمانی که PDL1 به رسپتور خود به نام PD-1 روی لنفوسیت CTL متصل می‌شود، این سلول‌ها پاسخ خود را از دست می‌دهند.

- نقطه بازرسی دیگری که توسط تومور فعال می‌شود CTLA4 روی سلول T است که باعث مهار عملکرد سلول T می‌شود.

کشف این نقاط بازرسی که ایمنی ضد تومور را خاموش می‌کنند، منجر به ایجاد آنتی‌بادی‌های درمانی شده است که این نقاط بازرسی را مسدود می‌کنند و باعث القاء پاسخ ایمنی می‌گردند.

از این نوع درمان در تومورهای توپر مثل ملانوم، سرطان ریه، مثانه و لنفوم هوچکین استفاده شده است. البته بیماران تحت درمان با این داروها ممکن است دچار بیماری‌های

DNA مثل خردل نیتروژن و کم‌خونی همراه است. شواهدی مربوط به نقش ژن‌های ترمیم DNA در کانسر ارثی پستان وجود دارد. جهش رده زایا در BRCA1 و BRCA2 ۵۰٪ موارد خانوادگی سرطان پستان را تشکیل می‌دهد.

در زنان ناقل جهش BRCA1 خطر کانسر پستان و سرطان اپی‌تیال تخدمان و در مردان ناقل آن افزایش خطر سرطان پروستات دارند.

جهش در BRCA2 خطر سرطان پستان، تخدمان، پروستات، پانکراس، مجاری صفراء، معده، ملانوسیت‌ها و لنفوسیت‌های B را زیاد می‌کند. BRCA1 و BRCA2 قسمتی از مسیر ترمیم DNA با روش نوترکیبی همولوگ هستند. سلول‌هایی که دچار نقص در این ژن‌ها هستند دچار سکست کروموزومی شده و آنپلولئید می‌گردند.

**نکته مهم:** BRCA1 با پروتئین‌های دیگر مسیر نوترکیبی همولوگ و همچنین ATM کیناز متصل می‌گردد. BRCA2 نیز به RAD51 به عنوان یک پروتئین مورد نیاز برای نوترکیبی همولوگ متصل می‌گردد.

**نکته مهم:** برای ایجاد سرطان هر دو کپی و BRCA2 باید غیرفعال شوند.

**نکته مهم:** پیش‌سازهای سلول‌های B و T یک جفت مخصوص‌لات ژنی RAG1 و RAG2 را بیان می‌کنند که نوترکیبی سگمان J(D) V(D) را انجام داده و اجازه یکپارچگی ژن‌های ایمونوگلوبین و گیرنده سلول T را می‌دهند. بعد از مواجهه با آنتی‌ژن، سلول‌های B بالغ یک آنزیم مخصوص به نام سیتوزین آدمیناز القا شده با فعالیت را بیان می‌کنند (AID) که باعث نوترکیبی کلاس ژن ایمونوگلوبولین و تنوغ ایمونوگلوبولین از طریق هیپرموتاسیون سوماتیک می‌گردد. جهش در RAG1 و AID در تومورهای لنفوئیدی اهمیت زیادی دارند.

## ۲- التهاب پیش‌برنده تومور به عنوان بانی بدخیمی

سلول‌های التهابی که در واکنش به تومور تجمع می‌یابند. ریزمحیط تومور را تغییر می‌دهند و باعث علائم سیستمیک مثل خستگی و کم‌خونی می‌گردد. این اثرات ناشی از ارتباط سلول‌های التهابی و توموری یا اثرات سلول‌های التهابی بر استرومای فیبروبلاست‌های استرومای تومور و سلول‌های اندوتیال باشد.

وقتی یک رشته DNA ترمیم می‌شود محصولات ژن‌های ترمیم ناهمخوانی به عنوان کنترل کننده صحت ترمیم عمل می‌کند، مثلاً اگر به جای جفت شدن A با T، جفت شدن G با T دهد، آنها را ترمیم می‌کنند. بدون وجود این تصحیح‌ها، اشتباهات زیادی در DNA تجمع می‌یابند. حداقل ۴ ژن ترمیم کننده ناهمخوانی به عنوان عامل HNPCC شناخته شده است. هر فرد مبتلا یک ژن را به صورت ارثی دارد و نقص ژن دوم نیز به صورت اکسابی در اپی‌تیلیوم کولون کسب می‌شود.

یکی از یافته‌های اصلی در نقص ترمیم ناهمخوانی نایابی‌داری میکروسانلیت (MSI) است. میکروسانلیت‌ها توالی‌های تکراری یک تا ۶ نوکلئوتید در زنوم هستند. در افراد طبیعی طول این توالی‌ها ثابت است ولی در افراد دچار HNPCC سانلیت‌ها نایابی‌دار شده و طول آنها کم یا زیاد می‌گردد.

**نکته مهم:** MSI در ۱۵٪ سرطان‌های تک‌گیر کولون نیز دیده می‌شود.

**نکته مهم:** HNPCC در ۲ تا ۴٪ سرطان‌های کولون دیده می‌شود.

## کزرودرما پیگمنتوزا (XP)

یک بیماری اتوزوم مغلوب ناشی از نقص در ترمیم DNA است. در حالت طبیعی اثر اشده مواردی بنفش خورشید باعث اتصال متقاطع پیریمیدین‌ها شده و از تکثیر طبیعی DNA جلوگیری می‌کند. ولی این آسیب توسط ترمیم برش نوکلئوتید مبتلا به XP فقدان ارثی این سیستم ترمیم، باعث نقص در ترمیم DNA و افزایش خطر سرطان‌های پوستی می‌گردد.

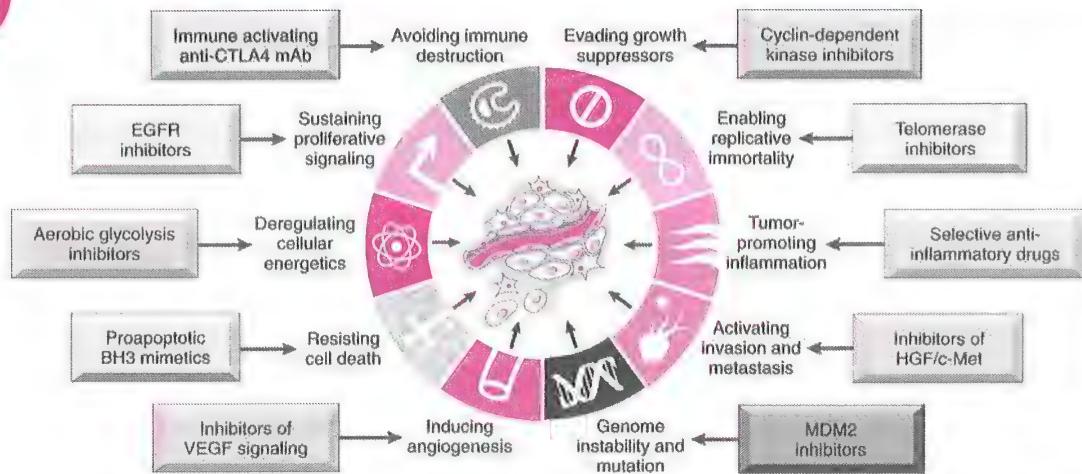
## بیماری‌های ناشی از نقص در ترمیم نوترکیبی DNA

بیماری‌های اتوزوم مغلوب مثل سندرم بلوم، آتاکسی تلانژکتازی و کم‌خونی فانکونی در این دسته هستند.

- سندرم بلوم با افزایش حساسیت DNA نسبت به عوامل پرتوتابی یونیزان و نقایص تکاملی همراه است.

- آتاکسی تلانژکتازی با حساسیت به پرتوتابی یونیزان و علایم عصبی همراه است. ژن جهش یافته در این بیماری ATM است که در حس آسیب DNA ناشی از پرتوتابی نقش دارد.

- آنمی فانکونی با تخریب DNA بر اثر عوامل متقاطع



شکل ۶-۶. هدف‌گیری‌های درمانی در شاهد علامت‌های سرطان.

**نکته مهم:** مصرف آسپرین و مهارکننده‌های COX-2 با کاهش خطر سرطان کولورکتال همراه هستند.

### اتیولوژی سرطان

سه گروه عوامل کارسینوژن شناسایی شده‌اند:

- ۱ - مواد شیمیایی
- ۲ - انرژی تابشی
- ۳ - عوامل میکروبی

### کارسینوژن‌های شیمیایی

۱ - عوامل دارای فعالیت مستقیم: که نیاز به تغییر برای کارسینوژن شدن ندارند مثل داروهای آکیله کننده که برای درمان سرطان‌ها استفاده می‌شوند.

۲ - عوامل دارای فعالیت غیرمستقیم: مواد شیمیایی هستند که به تغییر متابولیک برای تبدیل شدن به کارسینوژن نیازمندند. (A) هیدروکربن‌های پلی‌سیکلیک حاصل از سوختن

سوختهای فسیلی و مواد حیوانی و کباب کردن گوشت‌ها (B) بنزوپیرن ناشی از سوختن تباکو در سرطان ریه و سرطان اسکرتوئوم مؤثر است. بنزوپیرن در بدن به اپوکساید تبدیل می‌گردد که با DNA و RNA و پروتئین‌ها به صورت کووالان ترکیب می‌گردد.

(C) آمین‌های آروماتیک و رنگ‌های آزو که باعث سرطان مثانه در کارگران صنایع رنگ آنیلین و لاستیک هستند.

این اثرات عبارتند از:

(A) آزادکردن فاکتورهای القاکننده تکثیر سلولی مثل EGF و پروتئازها توسط لکوپسیت‌ها و یا سلول‌های استرومای تومور

(B) حذف عوامل سرکوبگر رشد. پروتئازهای آزاد شده از سلول‌های التهابی می‌توانند مولکول‌های چسبنده‌گی را تخریب کرده و باعث گسترش تومور شوند.

(C) افزایش مقاومت به مرگ سلولی. جذب‌شدن سلول‌های اپی‌تیلیال از غشاء پایه منجر به شکل خاصی از مرگ سلولی به نام *anoikis* می‌گردد. اما ماکروفازهای توموری از طریق بیان اینتگرین‌ها مانع از آنویکیز می‌شوند.

(D) آنزیوژن‌ز به دلیل تولید فاکتور VEGF از سلول‌های التهابی

(E) تهاجم و متابستاز. پروتئازهای حاصل از ماکروفازها باعث بازآرایی ماتریکس می‌شوند و تهاجم بافتی را تسريع می‌کنند. همچنین EGF و TNF مستقیماً باعث حرکت سلول‌های توموری شده و  $TGF-\beta$  تولید شده از سلول‌های استرومایی باعث تبدیل اپی‌تیلیال به مزانشیم می‌شوند.

(F) فرار از تخریب اینمنی. عواملی مثل  $TGF-\beta$  موجب فراخوانی سلول‌های T تنظیمی سرکوبگر و یا سرکوب عملکرد سلول‌های T  $CD8^+$  می‌شوند.

(G) همچنین سرطان‌های پیش‌رفته دارای ماکروفازهای  $M2$  فعال هستند که موجب افزایش آنزیوژن و رسوب کلارن و تکثیر فیبروبلاست‌ها می‌شوند.



gag و pol و مناطق تکرار طویل انتهایی است و برخلاف سلول‌های دیگر دارای ژنی به نام tax است. برای تکثیر ویروسی ضروری است، زیرا رونویسی RNA ناچیه تکرار طویل انتهایی<sup>۵</sup> Tax رونویسی چندین سلول میزبان را تحریک می‌کند. ضمناً Tax رونویسی چندین سلول میزبان را تغییر می‌دهد. با این ترتیب Tax باعث موارد زیر می‌شود:

۱- افزایش بقا و رشد سلول آلوده: Tax با P13 کیناز واکنش می‌دهد که باعث افزایش بقای سلول می‌شود. Tax بیان سیکلین D را افزایش داده و بیان CDKI را سرکوب می‌کند. همچنین Tax فاکتور رونویسی NF- $\kappa$ B را فعال می‌کند که باعث بقای لنفوسیتها می‌شود.

۲- افزایش ناپایداری ژنومی: از طریق تداخل با ترمیم DNA و مهار نقاط بازرسی چرخه سلولی باعث ناپایداری ژنومی می‌شود. به همین دلیل لوسومی ناشی از HTLV1 تمایل به آنپلوبتیڈ زیادی دارد.

بنابراین عفونت با این ویروس ابتدا باعث گسترش و تکثیر یک جمعیت سلولی پلی‌کلونال غیربدخیم می‌شود. این سلول‌ها در مععرض خطر ناپایداری ژنومی انکوژن شده و نهایتاً یک جمعیت ژنومی باعث تجمع چesh‌های انکوژن شده و نهایتاً یک جمعیت سلول T منوکلونال رشد می‌کند. شایع‌ترین چesh‌های محرک در این بیماری افزایش پیامرسانی گیرنده سلول T و تحریک NF- $\kappa$ B هستند.

### ویروس‌های DNA دار انکوژن

۵- ویروس DNA دار اهمیت دارند:

۱- ویروس پاپیلووم انسانی (HPV)

۲- ویروس هرپس سارکوم کاپووی (KSHV) یا هرپس نوع ۸) که در فصل ۵ شرح داده شد.

۳- نوعی ویروس پولیوما به نام مرکل

۴- ویروس EBV

۵- ویروس هپاتیت B

**نکته:** ویروس مرکل مربوط به کارسینوم سلول مرکل در پوست بوده و بسیار نادر است.

### ویروس پاپیلووم انسانی

انواع ژنتیکی متمایزی از HPV شناخته شده‌اند.

انواع ۱ و ۲ و ۴ و ۷ به طور قطعی باعث پاپیلووم سنگفرشی خوش‌خیم (زگیل) می‌شوند.

**اثرات پرتوهای یونیزان:** باعث جهش‌زایی، شکست کروموزومی و بازآرایی کروموزومی، جابجایی و وارونگی و جهش‌های نقطه‌ای می‌گردد.

**نکته مهم:** مهم‌ترین شکل آسیب DNA ناشی از پرتوتابی، شکستگی DNA دورشتهای می‌باشد.

**اثرات اشعه UV نور خورشید:** UV می‌تواند باعث آسیب DNA از طریق تشکیل دایرمهای پیریمیدین شود که این آسیب توسط مسیر برش نوکلئوتیدی ترمیم می‌گردد ولی در صورت اشاع شدن این سیستم ترمیمی، سرطان پوست رخ می‌دهد.

**نکته مهم:** افرادی که دچار بیماری گرودرما پیغمتوزا هستند (XP) به علت نقص در سیستم برش نوکلئوتیدی دچار سرطان‌های متعدد پوست می‌شوند.

UV به طور معمول باعث سرطان‌های مختلف پوستی شامل ملانوم، کارسینوم سنگفرشی و کارسینوم بازال می‌شود. افرادی که پوست روشن دارند و در مناطقی با نور آفتاب زیاد مثل استرالیا زندگی می‌کنند خطر بیشتری دارند.

**نکته بسیار مهم:** موقع سرطان‌های پوست غیرملانومایی با میزان مواجهه تجمعی پرتوتابی UV ارتباط دارد، ولی ملانوما با مواجهه شدید متنابع ارتباط دارند (مثل حمام آفتاب).

### انکوژن ویروسی و میکروبی

بسیاری از ویروس‌های DNA دار و RNA دار و همچنین باکتری هلیکوباکتر پیلوئی انکوژن هستند.

### ویروس‌های RNA دار انکوژن

ویروس HTLV1 (لوسومی سلول T انسانی) تنها رترووویروسی است که به صورت اثبات شده باعث سرطان می‌گردد.

HTLV1 با شکلی از لوسومی / لنفوم سلول T بزرگسالان مرتبط است که در ژاین و دریای کارائیب و آمریکای جنوبی و آفریقا اندمیک است و در بقیه نقاط جهان به صورت تک‌گیر دیده می‌شود. این ویروس به سلول CD4<sup>+</sup> T گرایش دارد و این سلول‌ها هدف اصلی آن است.

راههای انتقال این ویروس عبارتند از: ۱) تماس جنسی ۲) محصولات خونی ۳) شیر مادر

لوسومی در ۳ تا ۵ درصد مبتلایان، پس از دوره نهفته طولانی ۴۰ تا ۶۰ ساله ایجاد می‌گردد. HTLV1 حاوی انکوژن ویروس نیست. ژنوم آن حاوی

زیرگروههایی از لنفومهای سلول T،<sup>۴</sup> کارسینوم معده،<sup>۵</sup> لنفوم سلول های NK،<sup>۶</sup> بدخی سارکومها،<sup>۷</sup> لنفوم هوچکین.

### بیماریزایی EBV در لنفوم سلول B

۱ - ویروس EBV از طریق گیرنده کمپلمان CD21 باعث اتصال و آلوگری سلولهای لنفوسيت B می‌شود و در نتیجه تکثیر پلی‌کلونال سلول B رخ می‌دهد. یکی از زن‌های EBV به نام پروتئین غشایی نهفته (LMP1) انکوژن بوده و اثراً یک گیرنده اصلی سلولهای B به نام CD40 را تقلید می‌کند CD40 در حالت طبیعی بر اثر اتصال با لیگاندهای 40 روی سلول T فعال می‌شود. LMP1 به طور ذاتی فعال است و باعث ارسال سیگنال در مسیر NF- $\kappa$ B و Jak/stat می‌شود و باعث تکثیر و بقای سلول B و لنفوم سلول B می‌شوند.

۲ - پروتئین دیگر ویروس به نام EBNA2 زن‌های میزبان مثل سیکلین D و خانواده SRC پروتوبانکوژن‌ها را فعال می‌کند.

۳ - ژنوم EBV حاوی یک سیتوکین ویروسی به نام VPL-10 است که از میزبان سرقت کرده که می‌تواند جلوی فعال شدن سلولهای T توسط ماکروفازها و کشتن سلولهای آلوه را بگیرد.

**نکته:** در افراد با ایمنی طبیعی تکثیر سلولهای B به راحتی توسط سلولهای T سیتوکینیک کنترل می‌شود و بیمار تنها دچار عفونت منوکلئوز محدود می‌شود. ولی تعداد کمی از سلولهای B آلوه با EBV، بیان پروتئین‌های ایمونوژن مثل EBNA2 و LMP-1 را کاهش می‌دهند و وارد ذخیره خاطرهای سلولهای B می‌شوند که در سراسر زندگی در سلول B باقی می‌مانند.

**نکته مهم:** علت مشارکت ویروس EBV در لنفوم بورکیت در مناطق اندمیک آن است که در این مناطق به صورت همزمان عفونت‌هایی مثل مalaria باعث نقص ایمنی و تکثیر سلولهای B می‌شوند و سلولهای لنفوم از گروهی از این سلولهای B ایجاد می‌شوند. این گروه سلول‌ها دارای جابجایی‌هایی هستند که انکوژن Myc را فعال می‌کند. در نواحی غیراندمیک هم که حدود ۸۰٪ موارد لنفوم بورکیت بدون ارتباط با EBV است جابجایی ۱۴ و ۸ رخ می‌دهد که Myc را دچار اختلال تنظیم می‌کند.

نقش انکوژنی EBV در افراد دچار نقص ایمنی و سرکوب ایمنی بیشتر است (مثلاً در موارد عفونت AIDS یا بیماران بیوندی تحت سرکوب ایمنی) تومورهای سلول B در این بیماران

- زگیل‌های تناسلی پتانسیل بدخیمی کم دارند و اغلب با انواع کم خطر ۶ و ۱۱ مرتبط هستند.

- انواع پرخطر HPV مثل ۱۶ و ۱۸ باعث کارسینوم سنگفرشی ناحیه سرویکس و ناحیه آنوزیتال و سرطان‌های اوروفارنکس می‌شوند.

فعالیت انکوژنی HPV ناشی از دو زن E6 و E7 است.

۱ - فعالیت زن E6 پروتئین P53 به متصل و باعث تخریب آن می‌شود و بیان TERT را که یک زیرواحد تلومراز است تحریک می‌کند. E6 در انواع پرخطر نسبت به انواع کم خطر HPV دارای تمایل بیشتری به P53 است.

۲ - انکوژنی E7 به پروتئین RB متصل و فاکتور رونویسی E2F را جابجا می‌کند و باعث پیشرفت چرخه سلولی می‌شود. E7 در ویروس‌های پرخطر دارای تمایل بالاتری به RB نسبت به انواع کم خطر HPV هستند. E7 همچنین مهارکننده‌های CDK مثل CDK2 و P21 و P27 را غیرفعال می‌کند و به سیکلین‌های E و A متصل و آنها را فعال می‌کند.

فاکتور دیگر در توانایی الحاق ویروس به ژنوم میزبان است. در زگیل تناسلی خوش‌خیم، زن HPV به شکل غیرخطی حفظ می‌شود، ولی در سرطان‌ها ژنوم HPV به طور تصادفی به درون ژنوم میزبان متصل می‌شود. این الحاق یک منطقه تنظیم‌کننده منفی را در DNA ویروس مختلط می‌کند و منجر به بیان بیش از حد انکوپروتئین‌های E6 و E7 می‌گردد. به طور خلاصه HPV‌های پرخطر باعث غیرفعال شدن P53 و RB شده و کمپلکس سیکلین با CDK را فعال کرده و باعث مهار پیری سلول می‌شوند.

**نکته مهم:** عفونت HPV به تنها یکی برای کارسینوژن کافی نیست و نیازمند کسب جهش‌های دیگری در سلول میزبان مثل جهش Ras است. به همین دلیل زنانی که همزمان با دچار آلوگری HIV نیز هستند خطر بالاتری برای کانسر سرپریکس دارند.

### ویروس اپشتین بار (EBV)

این ویروس از خانواده هرپس ویروس‌ها اولین ویروسی بود که ارتباط آن با سرطان انسان کشف شد (لنفوم بورکیت) در مناطق اندمیک مثل آفریقا سلولهای لنفوم بورکیت حامل ژنوم EBV هستند.

**نکته مهم:** EBV با تومورهای زیر ارتباط دارد:

- ۱) لنفوم بورکیت، ۲) کارسینوم نازوفارنکس، ۳)

**پاتوژن میکروب هلیکوباکتر در آدنوکارسینوم معده**  
 التهاب مزمن باعث آتروفی معده و سپس متاپلازی روودهای سلول‌های پوشاننده معده و سپس دیسپلازی و سرطان می‌شود. البته این مراحل چند دهه طول می‌کشد و فقط در ۳ درصد بیماران آلووده رخ می‌دهد. ژنوم هلیکوباکتر پیلوی دارای جزایر (CagA) پاتوژن است که شامل ژن A وابسته به سایتوتوکسین (CagA) می‌باشد. خود باکتری به سلول‌ها تهاجم نمی‌کند، ولی ژن CagA به داخل سلول اپیتیلیوم معده وارد شده و باعث شروع نزجیره تحریک فاکتورهای رشد می‌گردد.

**پاتوژن هلیکوباکتر در لنفوم معده**  
 عفونت با هلیکوباکتر باعث فعال شدن سلول‌های T واکنش دهنده می‌گردد که آنها باعث فعال شدن سلول‌های B می‌گردد. به علت تجمع چشیدهای در سلول‌های B، یک تومور منوکولونال ایجاد می‌گردد. همچنین پلیمورفیسم در ژن‌های پیش‌برنده سایتوکارن‌های التهابی مثل IL-1B و TNF نیز دخیل هستند. لنفوم ایجاد شده از نوع B است و از آنجا که شبیه مناطق لنفوئیدی مخاط طبیعی (MALT) رشد می‌کند  
**نکته مهم:** ریشه‌کن کردن عفونت میکروبی با آنتی‌بیوتیک‌ها باعث پسرفت این لنفوم می‌گردد. بنابراین لنفوم MALTOMA توموری است که به سیگنال‌های ایمنی میزان وابسته است.

### خصوصیات بالینی نئوپلاسم‌ها

هر دو نوع تومورهای خوش‌خیم و بدخیم به دلایل زیر بر روی میزان اثر دارند:

#### ۱- محل تومور و فشار روی ساختمان‌های مجاور

آدنوم کوچک ۱ سانتی‌متری هیپوفیز باعث فشار به بافت غددی اطراف می‌گردد. یک لیومیوم ۰/۵ سانتی‌متری در شریان کلیوی باعث اختلال جریان خون و ایسکمی کلیه می‌شود. یک کارسینوم کوچک درون مجاری صفرهای مشترک باعث انسداد کشنه‌های مجرای صفرهای می‌شود.

#### ۲- علائم تولید هورمون

مثلاً آدنوم و کارسینوم سلول بتابی لانگرهاں باعث افزایش انسولین می‌شوند. آدنوم و کارسینوم کورتکس آدرنال باعث افزایش استرتوئیدها و اختلالات هموستاتیک می‌شوند و یا آدنوم آلدوسترون که باعث هیپرتانسیون و هیپرnatرمی و هیپوکالمی می‌گردد.

فاقد جابجایی Myc هستند و همواره LMP1 و EBNA2 را بیان می‌کنند که خاصیت آنتی‌زیک دارند و توسط سلول T سیتوتوکسیک قابل شناسایی هستند.

### نقش EBV در کارسینوم نازوفارنکس

این تومور در ۱۰۰٪ موارد حاوی EBV است. این تومور در چین و آفریقا و بین اسکیمومها اندمیک است. منطقه الحقن ژنوم ویروس در تمام سلول‌های توموری در این بیماری یکسان است. در اینجا LMP1 توسط سلول‌های کارسینوم بیان می‌شود و مسیر NF-κB را نیز فعال می‌کند. NF-κB به نوبه خود فاکتورهایی مثل VEGF و MMP‌ها را افزایش می‌دهد.

### ویروس‌های هپاتیت C و B

۷۰ تا ۸۵٪ موارد کارسینوم سلول کبدی با ویروس‌های هپاتیت B یا C ارتباط دارند. البته هپاتیت B و C انکوپروتین ندارند و الگوی ثالثی برای الحقن ویروس ندارند. در اینجا ویروس‌ها عمدهاً به دلیل التهاب مزمن باعث انکوژن می‌گردد.

۱- عفونت ویروسی مزمن باعث تکثیر جبرانی هپاتوسیت می‌شود. این فرآیند توسط عوامل رشد و سایتوکین‌ها و کموکارن‌های حاصل از سیستم ایمنی انجام می‌گیرد. در نتیجه این عوامل بقای سلول، بازآرایی بافت و آنزیبوزن تسهیل می‌شود. همچنین سلول‌های ایمنی گونه‌های واکنشی اکسیژن تولید می‌کنند که برای ژنوم سلول سمی است. فعال شدن مسیر NF-κB نیز یک گام اساسی است. این مسیر باعث توقف آپوپتوز می‌شود و هپاتوسیت‌ها را در برابر استرس‌های آسیبرسان مقاوم می‌کند.

۲- همچنین ژنوم HBV دارای ژنی به نام HBX است که به صورت مستقیم یا غیرمستقیم عوامل رونویسی و پیامرسان را فعال می‌کند و با عملکرد P53 داخل دارد.

۳- ویروس HCV باعث آسیب مزمن سلول کبدی و بازسازی جبرانی می‌شود و پروتئین مرکزی HCV از طریق فعال کردن سیگنال‌های رشد باعث بقا و رشد تومور می‌شود.

### هلیکوباکتر پیلوی

عفونت با این باکتری در لنفوم معده و آدنوکارسینوم معده دخیل است. این میکروب باعث تکثیر سلول‌های اپیتیلیوم معده در زمینه التهاب مزمن می‌شود. همچنین گونه‌های واکنشی کسینن توسط سلول‌های ایمنی تولید می‌شوند.

## درجه‌بندی و مرحله‌بندی سرطان

مرحله‌بندی در مقایسه با درجه‌بندی ارزش بالینی بیشتری دارد. ۱ - درجه‌بندی (grading) براساس میزان تمایز سلول‌های تومور و تعداد میتوزها و حضور ویژگی‌های ساختاری خاص می‌باشد. درجه‌بندی توسط نمای میکروسکوپی تعیین می‌شود.

سیستم‌های درجه‌بندی از ۲ گروه تا ۴ گروه متغیر است. هر چقدر تومور به بافت طبیعی شبیه‌تر باشد درجه کمتری می‌گیرد.

۲ - مرحله‌بندی (staging) به کمک جستجوی جراحی و تصویربرداری انجام می‌گیرد.

معیار آن براساس اندازه تومور اولیه و وسعت انتشار آن به گره‌های لنفاوی وجود یا عدم وجود متاستاز می‌باشد. سیستم امروزی موردن استفاده برای مرحله‌بندی TNM است که در آن: T - تومور اولیه و N درگیری گره‌های لنفاوی منطقه و M متاستاز را بیان می‌کند.

T0 - وقتی است که ضایعه اولیه درجا است و T1 تا T4 براساس افزایش اندازه تومور است.

N0 - عدم درگیری گره لنفاوی و N1 تا N3 نشانه افزایش گره‌های لنفاوی است.

M0 - عدم متاستاز و M1 به معنای وجود متاستاز است.

## تشخیص آزمایشگاهی سرطان

### روش‌های ریفت‌شناسی میکروسکوپی

روش‌های موجود شامل بیوپسی یا برداشتن بافت و یا آسپیراسیون با سوزن ظرفی (FNA) و گستره‌های سیتولوژیک هستند.

در هنگام بیوپسی باید توجه داشت که حاشیه توده ممکن است تومور نداشته باشد و یا مرکز ضایعه نکروز شده باشد. نمونه گرفته شده باید کافی و نشان‌دهنده بافت اصلی باشد و به خوبی نگهداری شود.

روش دیگر تشخیص با برش منجمد (frozen section) است که در آن در هنگام عمل جراحی ماهیت ضایعه یا گره‌های لنفاوی منطقه‌ای تعیین می‌شود. البته دقیق آن کمتر است.

### آسپیراسیون سوزنی ظرفی (FNA)

در این روش آسپیراسیون سلول‌ها با سوزن انجام و ارزیابی سیتولوژیک انجام می‌شود. این روش در ضایعات پستان،

۳ - خونریزی و عفونت در سطح تومور

۴ - پارگی یا انفارکتوس مثلاً نئوپلاسم‌های روده که باعث درده فروفرتگی روده و انسداد یا انفارکتوس روده شود.

۵ - کاشکسی سرطان: به دلیل سرطان بیمار دچار از دست دادن پیشونده چربی و توده بافت نرم همراه با ضعف و بی‌اشتهاای و کم‌خونی می‌شود که کاشکسی نام دارند.

کاشکسی ناشی از سایتوکاین‌های تومور و میزبان است. احتمالاً TNF که توسط ماکروفایزهای توموری تولید می‌شود باعث سرکوب اشتها و فعال شدن لیپوپروتئین لیپاز می‌شود که باعث مهار آزادسازی اسیدهای چرب از لیپوپروتئین‌ها می‌گردد.

## سندرم‌های پارانئوپلاستیک

به مجموعه‌ای از نشانه‌ها که در بیماران مبتلا به سرطان رخ داده و با گسترش موضعی یا دور دست تومور یا رهاشدن هورمون‌های مخصوص بافت منشأ تومور قابل توجیه نیستند اطلاق می‌گردد. آنها در ۱۰ تا ۱۵ سرطان‌ها رخ می‌دهند.

سندرم‌های پارانئوپلاستیک ۳ اهمیت دارند:

۱ - ممکن است اولین تظاهرات بالینی یک سرطان باشد.

۲ - امکان دارد نشانه مشکلات قابل توجه بالینی و حتی کشنده باشد.

۳ - امکان دارد بیماری متاستاتیک را تقلید کنند.

شایع ترین این سندرم‌ها عبارتند از:

(۱) هیپرکلسمی، (۲) سندرم کوشینگ، (۳) اندوکاردیت ترومبوتیک غیرباکتریایی.

تومولاسمهایی که بیش از همه با آنها ارتباط دارند عبارتند از:

(۱) کانسر ریه، (۲) پستان، (۳) بدخیمی‌های خونی

علل هیپرکلسمی در سرطان‌ها عبارتند از:

۱ - سنتز پروتئین مرتبط با PTHrP (PTH) توسط سلول توموری

۲ - تولید فاکتور دیگری مثل TGF- $\alpha$  و شکل فعال ویتامین D توسط تومور

۳ - بیماری استئولیتیک متاستاتیک گستردۀ استخوان سندرم کوشینگ پارانئوپلاستیک نیز ناشی از تولید ناجایی ACTH یا پلیپیتیدهای شبیه ACTH از تومور می‌باشد.

سندرم کوشینگ عمدتاً در کانسر ریه رخ می‌دهد.

در کارسینوم ریه چماقی شدن انگشتان و استئوآرتوپاتی هیپرتروفیک نیز دیده می‌شود.

## جدول ۶-۶. سندروم‌های پارانئوپلاستیک

مکانیسم‌ها / عوامل علیتی	اشکال اصلی سرطان‌ها	سندروم‌های بالینی
ACTH یا مواد شبیه ACTH	کارسینوم سلول کوچک ریه کارسینوم پانکراس تومورهای عصبی	سندروم کوشینگ اختلالات اندوکرین
هورمون آنتی‌دیورتیک یا هورمون‌های ناتریورتیک دهلیزی	کارسینوم سلول کوچک ریه، نئوپلاسم‌های داخل جمجمه‌ای	سندروم ترشح نامتناسب هورمون آنتی‌دیورتیک
پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید، TGF- $\alpha$	کارسینوم سلول سنگفرشی ریه کارسینوم پستان کارسینوم کلیه لوسمی / لنفوم سلول T بزرگسالان	هیپرکلیسمی
انسولین یا مواد شبیه انسولین	فیبروسارکوم سایر سارکوم‌های مزانشیمال کارسینوم تخدمان	هیپوگلیسمی
اریتروبوویتین	کارسینوم کلیه همانژیوم مخچه کارسینوم هپاتوسولولار	پلی‌سیتمی
سندروم‌های عصبی و عضلانی		
ایمونولوژیک	کارسینوم بروونکوژنیک، تیوموما	میاستنی
ایمونولوژیک	کارسینوم پستان، تراتوما	اختلالات درستگاه عصبی مرکزی و محیطی
اختلالات درماتولوژیک (پوستی)		
ایمونولوژیک، ترشح فاکتور رشد اپیدرمی	کارسینوم معده کارسینوم ریه کارسینوم رحم	آکانتوزیس نیگریکانس
ایمونولوژیک	کارسینوم پستان، بروونکوژنیک	درماتومیوزیت
تغییرات بافت نرم و مفصل و استخوان		
ناشناخته	کارسینوم بروونکوژنیک	استئوآرتوپاتی هیپرتروفیک و چماقی شدن انگشتان
تغییرات عروقی و هماتولوژیک		
محصولات توموری، (موسین‌هایی که ایجاد لخته را فعال می‌کنند)	کارسینوم پانکراس کارسینوم بروونکوژنیک سرطان‌های دیگر	تروموبوز وریدی (پدیده تروسو)
افزایش انقادپذیری	سرطان‌های پیشفرنده	اندوکاردیت تروموبوزیک غیرباکتریایی
ایمونولوژیک	تیوموما	آنمی
سندروم نفروتیک		
آنتی‌زن‌های توموری، کمپلکس‌های ایمنی	سرطان‌های مختلف	سایر موارد

ACTH، هورمون آدرنوكورتیکوتروپیک؛ TGF، فاکتور رشد تغییر شکل دهنده؛ TNF، فاکتور نکروز توموری؛ IL، اینترلوکین

**نکته مهم:** بیشترین ارزش PSA بررسی عود تومور یا بیماری باقیمانده پس از درمان است.

۲- آنتیژن کارسینوامبریونیک (CEA) که در کارسینوم کولون، پانکراس، معده و پستان رها می‌شود.

۳- آلفا-فیتوبروتین (AFP) در کارسینوم سلول کبدی و بقایای کیسه زرد در گنادها، ترانتوکارسینوم و کارسینوم سلول امبریونال تولید می‌شود.

بته این مارکرها، حساسیت و اختصاصیت پایین برای تشخیص سرطان دارند.

**نکته:** ارزش این مارکرها برای پایش بیماری پس از تشخیص اولیه و تشخیص عود بیماری و یا باقیماندن تومور پس از درمان بالا می‌باشد.

تیروئید، غدد لنفاوی و غدد بزاوی انجام می‌شود. البته با کمک تصویربرداری می‌توان FNA را در بافت‌های عمقی مثل کبد، پانکراس و گره‌های لنفاوی لگن انجام داد. اشکالات این روش اندازه کوچک نمونه و اشتباهات نمونه‌برداری است.

### گستره سیتولوژیک (پاپانیکولا)

قابل‌اً این روش برای غربالگری کارسینوم سرویکس استفاده می‌شود، ولی امروزه برای کارسینوم اندومتر، ریه، مثانه و پروستات و معده و برای شناسایی سلول توموری در مایع شکمی، جنب و مایع مفصل و مایع مغزی نخاعی بکار می‌رود.

**نکته:** سلول‌های توموری نسبت به سایر سلول‌ها چسبندگی کمتری دارند و به داخل مایعات ریزش پیدا می‌کنند.

### تشخیص مولکولی

۱- **تشخیص بدخیمی:** PCR به دلیل شناسایی گیرنده سلول T یا ژن‌های ایمونوگلوبولین امکان افتراق تکثیر واکنشی از FISH نئوپلاستیک را فراهم می‌کند. با استفاده از (هیبریدیزاسیون درجا) یا PCR جابجایی‌های ویژه سارکوم بوونینگ و لنفوم و لوسومی‌ها قابل تشخیص هستند.

- شناسایی رونویسی BCR-ABL توسط PCR تشخیص لوسومی میلوبئید مزمن را تأیید می‌کند. تشخیص پلی‌سیتیمی و رانیازمند شناسایی جهش Jak2 (یک نوع تیروزین کیناز) است که با PCR انجام می‌شود.

۲- **تعیین پیش‌آگهی و رفتار تومورها:** نشان دادن تقویت انکوژن‌ها مثل HER2 و NMYC به ترتیب در سرطان پستان و نوروبلاستوما با استفاده از روش PCR و FISH برای تعیین پیش‌آگهی و درمان اهمیت دارد.

شناسایی جهش نقطه‌ای TP53 در تومورها نشانگر پیامدهای ضعیف است. همچنین تعیین تعداد سلول‌های T سیتوکوکسیک در تومور جهت تعیین پیش‌آگهی مفید است.

### ۳- شناسایی بیماری مختصر باقیمانده

مثلاً در بیماران لوسومی میلوبئید مزمن یافتن رونویسی‌های BCR-ABL با روش PCR نشانه بیماری باقیمانده است. همچنین از تست‌های خونی برای شناسایی توالی‌های اسید نوکلئیک خاص تومور استفاده می‌شود.

### ۴- تشخیص استعداد ژنتیکی ابتلا به سرطان

جهش رده زایا در چند ژن سرکوبگر تومور مثل BCRA1 احتمال ایجاد برخی سرطان‌ها را بالا می‌برد و بنابراین در این

### ایمونوھیستوشیمی (IHC)

یک مکمل قوی برای روش‌های بافت‌شناسی معمول است. در این روش از آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی نشاندار با پراکسیداز استفاده می‌شود. مثال‌های آن عبارتند از:

۱- شناسایی سیتوکراتین که به تشخیص کارسینوم از لنفوم کمک می‌کند.

۲- شناسایی PSA در رسوبات متاستازی باعث امکان تشخیص تومور اولیه پروستات می‌گردد.

۳- شناسایی گیرنده‌های استروژنی باعث کمک به ارزیابی پیش‌آگهی سرطان پستان و امکان مداخلات درمانی می‌گردد.

### فلوئیسیتومتری

در این روش آنتی‌بادی نشان‌دار با فلورسانس علیه مولکول‌های سطحی سلول و آنتی‌ژن‌های تمایزی برای دست‌یابی به فنوتیپ سلول‌های بدخیم استفاده می‌شود. این روش برای تشخیص و طبقه‌بندی لوسومی و لنفوم‌ها بکار می‌رود.

### نشانگرها تومور

می‌توان از روش‌های بیوشیمیابی و آنزیم‌های مرتبط با تومور و هورمون‌ها برای غربالگری تومورها استفاده کرد. اما برای تشخیص قطعی سرطان استفاده نمی‌شوند.

۱- جهت غربالگری کانسر پروستات شایع ترین و مفیدترین نشانگر تومور است. البته هم در سرطان و هم در هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات سطح سرمی PSA بالاست. بنابراین حساسیت و اختصاصیت PSA پایین است.

می شوند.  
**نکته مهم:** بررسی بافت شناسی تومورها اطلاعات اساسی درباره آنپلازی و تهاجم و هتروژنیته توموری فراهم می کند که از روش های مولکولی قابل انجام نیست.

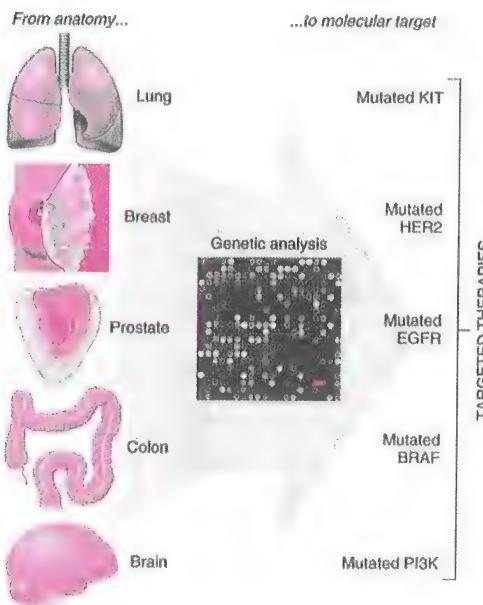
روش های پاتولوژی بافتی همراه با تست های بیومارکری درجا روی بافت ها، بهترین روش برای بررسی تعاملات استروما تومور، آنزیوژن و پاسخ های ایمنی میزبان هستند. بنابراین روش های مولکولی جایگزین روش های پاتولوژی بافتی نیستند.  
**نکته مهم:** از ارزیابی سلول های توموری در گردش خون و DNA ریزش کرده به داخل ادرار، مدفع، خلط و خون می توان برای تشخیص تومورها استفاده کرد.

بیماران پزشکان از غربالگری شدیدتر و جراحی های پیشگیرانه استفاده می کنند.

#### ۵- تضمیم گیری درمان

درمان های خاص می توانند چهش های خاص را هدف قرار دهند.

مثلاً جابجایی والین به گلوتامات در اسید آمینه ۶۰۰ (V600E) از سرین / ترئونین کیناز BRAF که در پایین دست مسیر ارسال پیام RAS قرار دارد، در گروهی از ملانومها رخ می دهد. ملانوم های دارای چهش BRAF V600E به درمان مهاری BRAF پاسخ می دهند. ولی ملانوم های فاقد این چهش به این داروها پاسخ نمی دهند. این چهش V600E در کارسینوم کولون، تیروئید، لوسمی سلول مویی و هیستیو سیتوز سلول لانگهانس نیز رخ می دهد.



شکل ۷-۶. آنالیز ژنتیکی سرطانها جهت شناسایی چهش هایی که می توانند مورد هدف داروها قرار گیرند استفاده می شوند.

#### تعیین وضعیت مولکولی تومورها

امروزه تکنولوژی هایی اختراط شده اند که به جای آنالیز تکی، توالی کل ژنوم را تعیین می کنند که به طور کلی به آنها omics گفته می شود.

- تعیین تغییرات اپی ژنتیک در کل ژنوم اپی ژنومیکس نام دارد.

- تعیین RNA های کل ژنوم ترانس کریتوم نام دارد.

- تعیین پروتئین هایی که به طور همزمان بیان می شوند پروتئومیکس نام دارد.

- تعیین تصویری از متابولیت های سلولی متابولوم نام دارد.

شایع ترین روش آنالیز گسترش دهنده بیان RNA، ریز آرایه های microarray است. البته RNA مستعد تجزیه بوده و شناسایی آن دشوارتر است. امروزه از روش Next gen برای تعیین ژنوم کل تومور در عرض چند روز استفاده می شود. این روش در نمونه بافتی نیز قابل انجام است. با این روش تقویت های ژنی و حذف های ژنی قابل شناسایی هستند و کوچکترین انحراف در تعداد کپی های DNA نیز مشخص

## فصل

### ۷

# بیماری‌های ژنتیکی و کودکان

ناشی از جهش بی‌معنی گفته می‌شود.

۲- **جهش همراه با تغییر چارچوب:** که باعث اضافه شدن یا حذف یک یا دو جفت باز می‌گردد و چارچوب خواندن رشته DNA را تغییر می‌دهد.

۳- **جهش‌های تکرار سه نوکلئوتیدی:** با تقویت یک توالی سه نوکلئوتیدی مشخص می‌شوند. البته همه این توالی‌ها دارای نوکلئوتید گوانین (G) و سیتوزین (C) هستند. این جهش‌ها پویا هستند، یعنی میزان تقویت در طی گامتوژن افزایش می‌یابد. مثال: سندروم X شکننده سر دسته این بیماری‌ها است که ۴۰۰۰ تا ۴۰۰ تکرار توالی CGG در ژن FMR1 رخ می‌دهد. گسترش این توالی‌ها مانع از بیان طبیعی ژن FMR1 می‌شود و منجر به عقب‌ماندگی ذهنی می‌گردد.

**تغییر در ژن‌های کدکننده پروتئین به جز جهش‌ها**  
شامل تغییرات ساختاری مثل تغییر در تعداد کپی‌ها، تقویت‌ها و حذف‌ها یا جابجایی‌ها هستند که منجر به کسب یا حذف عملکرد پروتئین می‌شوند. این تغییرات نیز ممکن است در رده زایا یا در سلول‌های سوماتیک رخ دهند.

یک مثال مهم جابجایی ۲۲ و ۹ بین ژن BCR و ABL در لوسمی میلتوئید مزمن است که کروموزوم فیلادلفیا نام دارد.

### تغییر در RNA غیر کدکننده

تعداد زیادی از ژن‌ها پروتئین کد نمی‌کنند، بلکه محصولات غیر کدشونده آنها RNA غیرکدگذار نام دارد (ncRNA). دو مثال مهم از این گروه miRNA و LncRNA هستند (D).

### تعریف اصطلاحات

بیماری ارثی: از یک والد ناشی شده و در طول دوره تکثیر در گامت‌ها منتقل می‌شوند و بنابراین خانوادگی هستند.

بیماری مادرزادی: به معنای وجود بیماری در زمان تولد است. بنابراین بعضی بیماری‌های مادرزادی ژنتیکی نیستند (مثل سیفیلیس یا هپاتیت مادرزادی). تمام بیماری‌های ژنتیکی هم مادرزادی نیستند مثلاً هانتینگتون بیماری ارثی است ولی در دهه سوم به بعد بروز می‌کند.

### ناهنجاری‌های ژنتیکی مرتبط با بیماری‌ها

#### جهش در ژن‌های کدکننده پروتئین

جهش به معنای تغییرات دائمی در DNA است. جهش در رده زایا به فرزندان منتقل می‌شود، در حالی که جهش در سلول‌های سوماتیک به فرزندان منتقل نمی‌شود ولی می‌تواند باعث ایجاد بیماری‌ها و سرطان شود. انواع جهش‌ها عبارتند از:

۱- **جهش نقطه‌ای:** جابجایی یک نوکلئوتید بازی منفرد با یک باز متفاوت است که باعث تغییر اسید آمینه و تغییر در پروتئین می‌گردد مثلاً جهش در زنجیره بتا هموگلوبین که باعث آنمی سلول داسی شکل می‌شود. این جهش‌ها دو نوع هستند: (A) **جهش‌های اشتباه (missense):** که معنای کد ژنتیکی را تغییر می‌دهد. (B) **جهش‌های بی‌معنی (nonsense):** یعنی باعث پایان رشته و توقف کodon شوند و بنابراین باعث از بین RNA شوند. در نتیجه پروتئینی حاصل نمی‌شود که به این پدیده زوال

## جدول ۷-۱. شیوع تخمینی اختلالات مندلی انتخابی بین نوزادان زنده متولد شده

شیوع تخمین زده شده		اختلاف
		<b>توارث اتوزومی غالب</b>
۱ در ۵۰۰		هیپرکلسترولمی فامیلی
۱ در ۱۰۰۰		بیماری کلیه پلی کیستیک
۱ در ۵۰۰۰ (اروپای شمالی)		اسفروروستوز ارثی
۱ در ۵۰۰۰		سندرم مارفان
۱ در ۱۰۰۰۰		بیماری هانتینگتون
		<b>توارث اتوزومی مغلوب</b>
۱ در ۵۰۰ (سیاهپوستان آمریکا*)		کم خونی داسی شکل
۱ در ۳۲۰۰ (نژاد قفقازی در آمریکا)		فیروز کیستیک
۱ در ۳۵۰۰ (یهودیان اشکانیان امریکا؛ کانادایی‌های فرانسوی)		بیماری تی ساکس
۱ در ۱۰,۰۰۰		فنیل کتونوری
۱ در ۲۵۰۰۰		موکوپلی ساکاریدوزها (همه انواع)
۱ در ۵۰,۰۰۰		بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوزن (همه انواع)
۱ در ۶۰,۰۰۰		گالاکتوزیمی
		<b>توارث وابسته به X</b>
۱ در ۳۵۰۰ (مردان)		دیستروفی عضلانی دوشن (آمریکایی)
۱ در ۵۰۰۰ (مردان)		هموفیلی (آمریکایی)
* شیوع صفت هتروزیگوت آنمی داسی شکل برای سیاهپوستان آمریکا در ۱۲ است.		

**نکته مهم:** در برخی موارد افراد مبتلا، والدین مبتلا نداشته‌اند. در این موارد جهش جدید در سلول تخم یا اسپرم رخ داده است. بنابراین بیماری در خواهران و برادران فرد مبتلا وجود ندارد. تعریف دو اصطلاح مهم در بیماران اتوزوم غالب:

**بروز متغیر:** یعنی افراد به ارث برنده ژن می‌توانند فنتویپ‌های متفاوتی داشته باشند و بیماری خفیف تا شدید داشته باشند. مثلاً بیمار مبتلا به نوروفیروماتوز ۱ می‌تواند از

غیرکدگزار طولی). این دو گروه در فصل یک بحث شده‌اند.

## دسته‌بندی اختلالات ژنتیکی

به طور کلی اختلالات ژنتیکی به ۴ گروه اصلی تقسیم می‌شوند.

۱- **اختلالات مندلی** که ناشی از جهش در ژن منفرد هستند. این اختلالات نفوذ بالایی دارند. یعنی اکثر افراد به ارث برنده ژن تغییرات فنتویپیک نشان می‌دهند. این بیماری‌ها ارثی و فامیلی هستند، مانند بیماری‌های ذخیره‌ای و متابولیک.

۲- **اختلالات کمپلکس** که ژن‌های متعدد و اثرات محیطی را دربردارند. این اختلالات چندعاملی (مولتی‌فاکتوریال) نیز نام دارند، مثل آرژی و فشارخون و دیابت.

۳- **اختلالات کروموزومی** شامل تغییر در ساختار و تعداد کروموزوم‌ها.

۴- **بیماری‌های ژنتیکی** که جهش‌های ژن‌های منفرد را درگیر می‌کنند و لی از قوانین مندل پیروی نمی‌کنند. مثل جهش‌های تکرار سه‌گانه و یا جهش در DNA میتوکندری و یا پدیده‌های اپی‌ژنتیک مثل نشانگذاری ژنومیک.

## اختلالات مندلی ناشی از نقایص تک‌ژنی

این بیماری‌ها مسؤول ۶ تا ۸ درصد موارد بستری در کودکان هستند.

## تعریف اصطلاحات مربوطه:

**پلی‌تروپی:** یعنی یک جهش منفرد اثرات فنتویپی متعددی داشته باشد مثل سندرم مارفان که ناشی از یک جهش در ژن فیریلین است.

**هتروزیگوتیه ژنتیکی**، یعنی جهش‌های چند مکان ژنتیکی مختلف یک صفت مشابه ایجاد می‌کنند مثل رینیت پیگمنتوزا که می‌تواند براساس چندین نوع جهش مختلف رخ دهد.

**جایگاه‌های تعديل کننده (modifier):** جایگاه‌های ژنتیکی هستند که می‌توانند تظاهرات فنتویپی یک ژن منفرد را تغییر دهند.

## اختلالات ارثی اتوزوم غالب

۱- این اختلالات به صورت هتروزیگوت هستند یعنی حداقل یکی از والدین فرد بیمار مبتلا به بیماری است.

۲- هر دو جنس می‌توانند مبتلا شوند و بیماری را منتقل کنند.

۳- در صورت ازدواج فرد مبتلا با فرد سالم، ۰-۵٪ فرزندان بیمار می‌شوند.

## جدول ۷-۲. اساس بیوشیمی و الگوی وراثتی برای اختلالات مندلی منتخب

بیماری	وراثت اتوزوم غالب	پروتئین غیر طبیعی	عملکرد / نوع پروتئین
هایپرکلسترولمی خانوادگی	RSPTOR	LDL	انتقال رپتور
سندرم مارفان	فیبریلین	فیبریلین	حمایت ساختاری: ماتریکس خارج سلولی
سندرم اهلرز دانلوز*	کلاژن	کلاژن	حمایت ساختاری: ماتریکس خارج سلولی
اسفروسوپتوز ارثی	اسپیکترین، انکیرین، یا پروتئین ۴.۱	اسپیکترین، انکیرین، یا پروتئین ۴.۱	حمایت ساختاری: غشای گلوبول قرمز
نوروفیبروماتوز نوع ۱	نوروفیبرومین ۱ (NF-1)	نوروفیبرومین ۱ (NF-1)	تنظیم رشد
بیماری کلیه پل کیستیک بزرگسالان	پلی سیستین - ۱ (PKD-1)	پلی سیستین - ۱ (PKD-1)	تعامالت سلول - سلول و سلول - ماتریکس
وراثت اتوزوم مغلوب			
فیبروز کیستیک	کانال یونی	تنظیم کننده عرض غشایی فیبروز کیستیک	
فیلیکتونری	آنزیم	فیلیکتونری	
بیماری تی ساکس	آنزیم	هگزوز آمینیداز	
نقص اینمی مرکب شدید	آنزیم	آنزوین دامیناز	
تالاسمی‌های $\alpha$ و $\beta$	انتقال اکسیژن	هموگلوبین	
آنمی داسی‌شکل <sup>+</sup>	انتقال اکسیژن	هموگلوبین	
وراثت وابسته به X مغلوب			
A	انعقاد	VIII	هموفیلی A
دیستروفی عضلانی دوشن / بکر	حمایت ساختاری: غشای سلول	دیستروفین	
سندروم X شکننده	RNA	FMRP	ترجمه

\* بعضی انواع سندرم اهلرز - دانلوز، الگوی توارث اتوزوم مغلوب دارند.

+ گرچه علاجی کامل به جهش‌های دو آللی نیاز دارد، اما هتروزیگوتی برای تالاسمی و آنمی داسی‌شکل ممکن است با بیماری بالینی خفیف تظاهر یابد.

بنابراین، این اختلالات گاهی به عنوان "اتوزوم codominant" (هم غالب) طبقه‌بندی می‌شوند.

تجمع مولتی‌مرهای طبیعی کلاژن می‌شود و کمبود واضح کلاژن طبیعی رخ می‌دهد. به این آلل جهش یافته **منفی غالب** گفته می‌شود. این وضعیت در بیماری استئوپز نز ایمپرفکتا رخ می‌دهد.

### اختلال ارثی اتوزوم مغلوب

این اختلالات در وضعیت هموزیگوت بروز می‌کند. یعنی هر دو آلل باید جهش یافته باشند. این گروه بیماری‌ها بزرگترین گروه اختلالات مندلی هستند.

- در فرد مبتلا معمولاً والدین مبتلا به بیماری نیستند ولی خواهران و برادران ممکن است مبتلا باشند.
- خواهران و برادران فرد مبتلا ۲۵٪ شانس ابتلا دارند.
- اگر شیوع ژن جهش یافته در جمعیت کم باشد، با

لکه‌های شیر قهقهه‌ای تا تومورهای متعدد متغیر باشند.

**نفوذ کاهش یافته:** یعنی افرادی که ژن جهش یافته را به ارث می‌برند، اما از نظر فنوتیپ نرمال هستند.

۴ - در بسیاری از شرایط سن شروع بیماری با تأخیر همراه است، یعنی علائم تا بلوغ ظاهر نمی‌شوند مثل بیماری هانتینگتون.

۵ - کاهش ۵۰٪ در محصول ژن طبیعی همراه با نشانه‌های بالینی می‌باشد، چرا که پروتئین‌های عمدۀ تحت تأثیر قرار می‌گیرند. مثلاً پروتئین‌های دخیل در مسیر متابولیک از جمله ژن LDL در هایپرکلسترولمی خانوادگی و یا پروتئین‌های ساختاری مثل کلاژن و اسکلت گلوبول قرمز (مثل اسپیکترین که باعث اسفروسوپتوز ارثی می‌شود).

**نکته مهم:** در مورد کلاژن، محصول آلل جهش یافته مانع از

عمل می‌کنند که به عنوان جزء اصلی رشته‌های الاستیک در نظر گرفته می‌شود.

**نکته مهم:** میکروفیریل‌ها به میزان زیاد در آئورت، لیگامان‌ها و ناحیه مژگانی عدسی چشم وجود دارند.  
فیریلین توسط ژن FBNI کد می‌شود که روی کروموزوم ۱۵ قرار دارد. در تمام موارد سندروم مارفان این ژن جهش می‌یابد. ۱۸۰۰ نوع جهش متفاوت در این ژن شناسایی شده است.

فیریلین جهش یافته باعث جلوگیری از تجمع میکروفیریل‌های طبیعی می‌شود و نقش یک منفی غالب را دارد. شیوع سندروم مارفان ۱ در ۵۰۰۰ است.  
حدود ۷۰ تا ۸۵ موارد مارفان خانوادگی هستند و بقیه تک‌گیر هستند.

از دست دادن میکروفیریل‌ها باعث افزایش غیرطبیعی عامل TGF- $\beta$  می‌شود که تأثیرات آسیب‌رسان روی عضلات صاف عروق و ماتریکس خارج سلولی دارد.

**نکته مهم:** در سندروم مارفان نوع ۲ جهش در گیرنده TGF- $\beta$  نوع ۲ رخ می‌دهد.

همچنین در افراد مبتلا به جهش در TGF- $\beta$  نوع B3 استعداد و راثتی به آنوریسم آئورت و سایر تظاهرات قلبی مشابه بیماران مارفان رخ می‌دهد.

**نکته مهم:** مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین که TGF- $\beta$  را مهار می‌کنند عملکرد قلبی و آئورت را در سندروم مارفان بهبود می‌بخشند.

بنابراین برای پیشگیری از بیماری قلبی در این افراد از داروهای بتاپلوكر و مهارکننده‌های آنژیوتانسین استفاده می‌شود.

### ریفت‌شناسی مارفان

۱- ناهنجاری‌های اسکلتی که آشکارترین تظاهر بیماری است. بیماران قامت لاغر و بلند داشته و انگشتان، ساق پا و بازوی دراز (آراکنوداکتیلی). قوس کامی بلند و قابلیت بازشدن بیش از حد مفاصل دارند. کیفواسکولیوز شدید و قفسه سینه فرورفته یا سینه کبوتری دیده می‌شود.

۲- تغییرات چشمی به صورت دررفتگی دوطرفه یا نیمه دررفتگی عدسی در اثر ضعف در لیگامان‌های آویزان کننده عدسی می‌باشد. عدسی اکتوپیک (نایجا) به ویژه اگر دوطرفه باشد برای مارفان بسیار تشخیصی است.

۳- درگیری قلبی عروقی که شدیدترین تظاهر بیماری

احتمال زیاد فرد مبتلا حاصل ازدواج خویشاوندی است.  
۴- در این بیماری‌ها فتویپ بیماری معمولاً یک دست است.

۵- نفوذ کامل ژنی دارند.

۶- شروع بیماری معمولاً اواخر زندگی است.

۷- جهش‌های جدیدی در اختلالات مغلوب رخ می‌دهند ولی از نظر بالینی به ندرت دارای علامت می‌شوند. زیرا فرد مبتلا هتروزیگوت است.

۸- معمولاً آنژیم‌ها توسط جهش‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرند. در افراد هتروزیگوت مقادیر مساوی آنژیم طبیعی و ناقص سنتز می‌شود و بنابراین در صورت داشتن ۵۰٪ فعالیت آنژیمی فتویپ نسبتاً طبیعی دارند.

### اختلالات وابسته به X

کروموزوم Y جایگاه ژن تعیین کننده بیضه‌ها SRY است که تمایز جنسی را به سمت جنس مذکور هدایت می‌کند. در اکثر موارد اختلالات وابسته به جنس وابسته به کروموزوم X هستند.

**نکته مهم:** تاکنون هیچ اختلال مندلی مرتبط با کروموزوم Y مشاهده نشده است.

اغلب اختلالات وابسته X، مغلوب هستند و ویژگی‌های زیر را دارند.

۱- زنان ناقل، این ژن‌ها را فقط به پسران انتقال می‌دهند.

۲- زنان هتروزیگوت به ندرت تغییرات فتویپی کامل را نشان می‌دهند، زیرا آنها یک آلل طبیعی جفت شده دارند.

۳- مرد مبتلا بیماری را به پسرانش منتقل نمی‌کند، ولی دختران وی ناقل هستند.

۴- در زنان هتروزیگوت نیمی از فرزندان پسر احتمال دریافت ژن را دارند.

### بیماری‌های ناشی از جهش در ژن‌های

#### ساختاری

#### سندروم مارفان

یک اختلال اتوزوم غالب بافت همبند است که با تغییرات در اسکلت، چشم‌ها و سیستم قلبی عروقی تظاهر می‌یابد. این بیماری به دلیل نقص ارثی در گلیکوپروتئین خارج سلولی به نام فیریلین ۱ ظاهر می‌شود. این ماده از فیریوپلاست‌ها تولید شده و جزء اصلی میکروفیریل‌های ماتریکس خارج سلولی است. میکروفیریل‌ها به عنوان داریستی برای رسوب تروپوپلاستین

متقطع مولکول‌های کلائز می‌گردد. این بیماری ناشی از کمبود آنزیمی بوده و به شکل اتوژوم مغلوب است. این شکل بیماری EDS **کیفواسکولیوزی** نام دارد و بیماران اسکولیوز و کیفوز و شکنندگی چشم مادرزادی دارند.

۳ - نقص در سنتز کلائز نوع ۵ در اثر جهش در COL5A1 و COL5A2 رخ می‌دهد که اتوژوم غالب بوده و باعث **EDS کلاسیک** می‌شود.

### بیماری‌های ناشی از جهش در ژن‌های گیرنده‌ها یا کانال‌ها سپرکلسترومی خانوادگی

یک بیماری نقص در گیرنده است که ناشی از جهش حذف عملکرد در ژن گیرنده LDL است که در متابولیسم و انتقال کلسترون دخالت دارد.

بر اثر این اختلالات، فیدبک کنترل کلسترون از بین می‌رود و سطوح بالای کلسترون باعث آترواسکلروز زودرس و افزایش خطر سکته قلبی می‌گردد.

این بیماری از شایع‌ترین بیماری‌های مندلی است و شیوع هتروزیگوت آن ۱ در ۵۰۰ است.

#### متابولیسم طبیعی کلسترون:

۱ - کلسترون از رژیم غذایی یا از سنتز درونزاد حامل شده و با تری‌گلیسرید جذب شده و در مخاط روده به شکل شیلومیکرون درمی‌آید که از طریق لنفتیک روده منتقل شده و به خون وارد می‌شود. این شیلومیکرون‌ها توسط لیپوپروتئین لیپاز اندوتیال در عضله و چربی هیدرولیز می‌گردند. بقایای آنها که غنی از کلسترون است به کبد تحویل داده می‌شود. قسمتی از کلسترون ذخیره و قسمتی به کلسترون آزاد یا اسید صفرایی تبدیل می‌شود و اراد دستگاه صفرایی می‌شود.

۲ - سنتز درونزاد کلسترون و LDL در کبد آغاز می‌شود. VLDL غنی از تری‌گلیسرید، از کبد به خون ترşح می‌شود.

(B) در مویرگ‌های چربی و عضله، ذرات VLDL لیپولیز شده و به IDL (لیپوپروتئین با دانسیته متوسط) تبدیل می‌شود

که IDL محتوای تری‌گلیسرید کمتر و کلسترون بیشتر دارد. LDL در سطح خود آپولیپوپروتئین‌های E-100 و B-100 را دارد.

(C) بخش اصلی IDL توسط گیرنده LDL کبد برداشت می‌شود (۳ آن).

(D) بخشی از IDL با از دادن تری‌گلیسرید و ApoE

است و به دلیل قطعه قطعه شدن فیبرهای الاستیک در لایه مدیابی آثورت، بیمار مستعد به اتساع آنوریسم و دایسکسیون آثورت می‌شود. این تغییرات مدیونکروز کیستیک نام دارند و برای مارفان اختصاصی نیستند، زیرا در افراد دچار فشارخون بالا و پیری نیز رخ می‌دهند. همچنین دریچه آثورت نارسا می‌شود. دریچه‌های قلبی خصوصاً میترال متسع و نارسا می‌شوند که سندروم دریچه موج (floppy) نام دارد و باعث پرولاپس میترال و نارساپای قلب می‌گردد.

**نکته مهم:** شایع‌ترین علت مرگ بیماران، پارگی آثورت و پس از آن نارساپای قلبی است.

### سندروم اهلرز دانلوس (EDS)

گروهی از بیماری‌ها هستند که با نقاچی در ساختمان یا سنتز کلائز همراهند. اینها اختلالات تک‌ژنی هستند، ولی روش توارث آنها شامل هر دو الگوی اتوژوم غالب و مغلوب می‌گردد. حدود ۳۰ نوع کلائز وجود دارد که توزیع بافتی اختصاصی و متفاوتی دارند.

۶ شکل بالینی و ژنتیکی EDS شناخته شده است که ویژگی‌های مشترک آنها عبارتند از:

۱ - در اغلب موارد بافت‌های غنی از کلائز مثل پوست، لیگامان‌ها و مفاصل درگیرند. از آنجا که رشته‌های کلائز غیرطبیعی قدرت کشش کافی ندارند در این بیماران مفاصل حرکت بیش از حد دارند و وضعیت‌های بدنی عجیب دارند مانند خمکردن شدید انگشت شست به عقب و خمکردن زانو به بالا.

**نکته:** اغلب بندبازارها دارای این بیماری هستند.

۲ - پوست شکننده دارند که به طور غیرمعمول در مقابل ضربه آسیب‌پذیر است.

۳ - نارساپای ساختاری اعضا و بافت‌ها مثل پارگی کولون و عروق بزرگ (در نوع عروقی)، شکنندگی چشم یا پارگی قرنیه و جداشدنی شبکیه (در EDS کیفواسکولیوزی) و فقط دیافراگمی (در EDS کلاسیک).

پایه مولکولی سه نوع اصلی بیماری موارد زیر است:

۱ - کمبود سنتز کلائز نوع ۳ در اثر جهش در ژن COL3A1 رخ می‌دهد. این نوع **عروقی** است و اتوژومال غالب بوده و ضعف در بافت‌هایی مثل جدار روده و عروق خونی دیده می‌شود.

۲ - کمبود آنزیم لیزیل هیدروکسیلаз. هیدروکسیلایسین کاهش یافته لیزیل در انواع ۱ و ۳ کلائز باعث ایجاد اتصالات

برابر افزایش در سطح کلسترول دارند، ولی هموزیگوت‌ها تا ۵ برابر افزایش دارند.

هتروزیگوت‌ها تا بزرگسالی بدون علامت هستند و در بزرگسالی به گزاتنوم در غلاف تاندونی و آترواسکلروز زودرس و بیماری کرونر دچار می‌شوند.

افراد هموزیگوت در دوران کودکی دچار گزاتنوم پوستی شده و اغلب در سن کمتر از ۲۰ سالگی بر اثر انفارکتوس می‌میرند.

انواع چهش در گیرنده LDL:

۱ - چهش‌های کلاس I ناشایع بوده و با فقدان کامل گیرنده همراهند.

۲ - نوع ۲ شایع‌ترین نوع هستند که در آنها پروتئین گیرنده سنتر می‌شود ولی از رتیکولوم اندوپلاسمیک به دستگاه گلتری به دلیل نقاچیس در تا خوردن پروتئین منتقل نمی‌شود.

۳ - در نوع ۳ گیرنده‌ها در سطح سلول قادر به اتصال به LDL نیستند.

۴ - در نوع ۴ گیرنده‌ها پس از اتصال به LDL قادر به ورود به گودال‌های پوشیده از کلاترین نیستند.

۵ - چهش نوع ۵ که در آن گیرنده‌ها به LDL متصل و وارد سلول می‌شوند ولی جداشدن LDL از گیرنده رخ نداده و داخل اندوزوم گیر می‌افتد.

**نکته مهم:** مکانیسم جدیدی از تنظیم پس از ترجمه برای LDL کشف شده است که در آن آنزیم PCSK9 باعث تخریب داخل سلولی گیرنده LDL در کبد می‌شود. به این ترتیب برداشتن LDL در پلاسمما کاهش می‌یابد.

- خانواده‌های دارای چهش فعال کننده ژن PCSK9 مشابه با هیپرکلسترولمی کلاسیک هستند.

**نکته مهم:** داروهای خانواده استاتین فعالیت HMG-CoA ردوکتاز را مهار کرده و باعث افزایش سنتر گیرنده‌های LDL و کاهش کلسترول پلاسمما می‌شوند.

داروهای دیگری که آنتاگونیست آنزیم PCSK9 هستند نیز تولید شده‌اند.

### فیبروز کیستیک (CF)

یک اختلال در انتقال یونی اپی‌تیلیال است که ترشح مایع در غدد بروون‌ریز و اپی‌تیلیوم مجاری تنفسی و گوارشی و تولید مثانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

نقاچیس انتقال یونی باعث علائم زیر می‌شوند:

۱ - ترشحات موکوسی غلیظ و چسبناک

به LDL تبدیل می‌گردد ( $\frac{1}{3}$  آن).

(E) در سلول کبدی IDL دوباره به VLDL تبدیل می‌گردد (گیرنده جاروبگر).

بنابراین کبد نقش مهمی در متابولیسم LDL دارد.

انتقال توسط گیرنده مستقیم LDL دارای مراحل زیر است:

۱ - اتصال LDL به گیرنده سطح سلول

۲ - ورود اندوسیتوزی به داخل سلول و به داخل گودال‌های پوشیده با کلاترین.

۳ - وزیکول اندوسیتوزی داخل سلول به لیزوزوم متصل و LDL تجزیه می‌شود.

۴ - رهاسدن کلسترول آزاد از لیزوزوم‌ها به داخل سیتوپلاسم که توسط دو پروتئین NPC1 و NPC2 انجام می‌شود.

### نقش کلسترول در بدن:

۱ - برای سنتر غشاء سلولی لازم است.

۲ - سنتر درونزاد کلسترول را با مهار فعالیت آنزیم ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلوتاریل کوآنزیم A ردوکتاز (HMG-CoA) سرکوب می‌کند. این آنزیم محدود کننده سرعت مسیر است.

۳ - ساخت استرهای کلسترول برای ذخیره کلسترول اضافی را تحریک می‌کند.

۴ - کلسترول سنتر گیرنده LDL سطح سلول را کاهش می‌دهد و از تجمع کلسترول اضافی در سلول جلوگیری می‌کند.

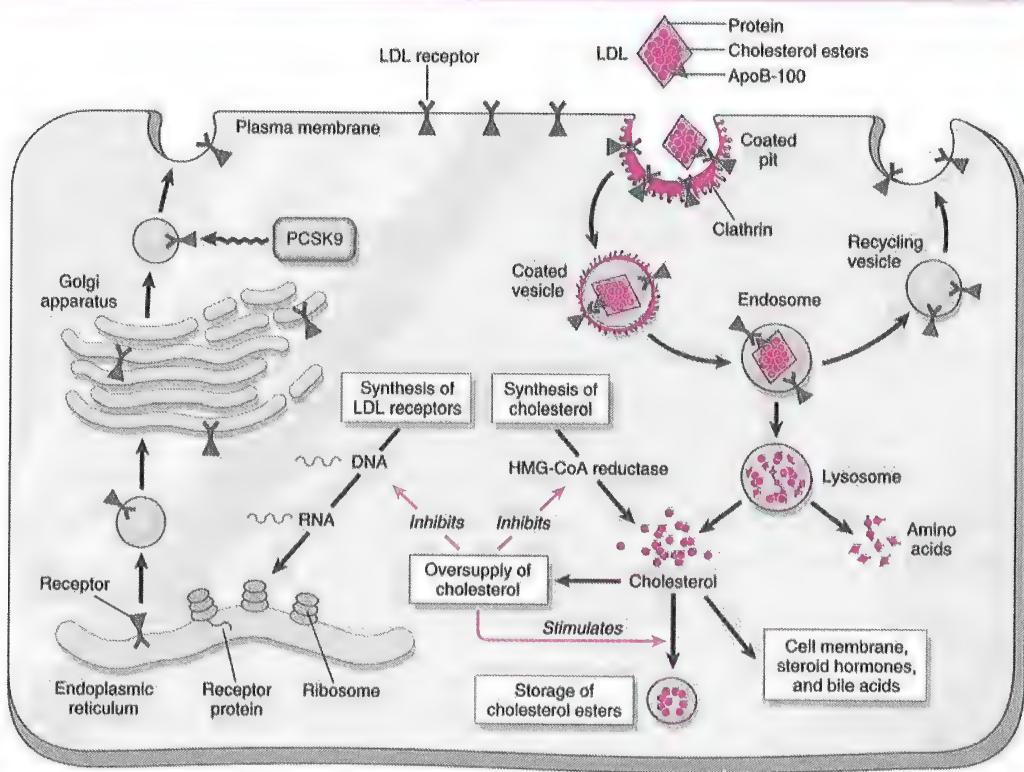
### پاتوژن هیپرکلسترولمی خانوادگی

چهش در پروتئین گیرنده LDL باعث اختلال در انتقال داخل سلولی و کاتابولیسم LDL می‌شود و به تجمع کلسترول LDL در پلاسمما می‌انجامد.

همچنین فقدان گیرنده LDL روی سلول کبد باعث مهار انتقال IDL به کبد می‌شود و نسبت بیشتری از LDL به تبدیل می‌شود.

بنابراین بیماران دچار هیپرکلسترولمی فامیلی سطوح بیش از حد کلسترول دارند. همچنین این وضعیت باعث افزایش کلسترول در مونوسیت‌ها و ماکروفایزها از طریق گیرنده جاروبگر می‌گردد. این حالت باعث گزاتنوم پوستی و آترواسکلروز زودرس می‌گردد.

این بیماری اتوژوم غالب است که افراد هتروزیگوت ۲ تا ۳



شکل ۷-۱. مسیر ریپورت LDL و تنظیم متابولیسم کلسترول. پیکان‌های زرد سه عملکرد تنظیمی کلسترول داخل سلولی آزاد را نشان می‌دهند: ۱) سرکوب سنتز کلسترول با مهار HMG-CoA ردکتاز، ۲) تحریک ذخیره کلسترول اضافی به صورت استر و ۳) مهار سنتز گیرنده‌های LDL. PCSK9 باعث تحریک داخل سلولی گیرنده‌های LDL در سلول‌های کبدی شده، سطح گیرنده‌های LDL را در غشای سلولی کاهش می‌دهد. HMG-CoA ردکتاز، ۳-هیدروکسی، ۳-متیل گلوتاریل کوآنزیم A ردکتاز؛ LDL، لیپوپروتئین با دانسیتی پایین؛ PCSK9، پیش‌پروتئین مبدل subtilisin/kexin نوع ۹.

برابر کلر نفوذناپذیر می‌شوند.

۱ - عملکرد CFTR در مجاري عرق، بازجذب یون کلرید مجرایی و افزایش بازجذب سدیم از کانال سدیم ابی تیال است. بنابراین فقدان آن باعث کاهش بازجذب کلرید سدیم و تولید عرق هیپرتون (پرمنک) می‌شود.

۲ - در مجاري تنفسی و روده‌ای، CFTR باعث ترشح فعال کلرید به داخل مجرا می‌شود. بنابراین فقدان آن باعث فقدان یا کاهش ترشح کلرید به مجرا می‌شود و جذب فعال سدیم از مجرا افزایش می‌یابد که باعث افزایش بازجذب غیرفعال آب از مجرا شده و محتوای آب لایه سطحی مخاطی را کاهش می‌دهد.

بنابراین برخلاف مجاري عرق، تفاوتی در غلظت نمک لایه سطحی مخاط تنفسی و روده‌ای افراد طبیعی و CF وجود ندارد.

۲ - انسداد راههای هوایی

۳ - انسداد مجاري پانکراس

۴ - عفونت‌های مزمن و عودکننده ریوی

۵ - نارسایی پانکراس

**نکته مهم:** اختلال بیوشیمیایی و ثابت در CF وجود سطح بالای کلرید سدیم در عرق است. شیوع فیبروز کیستیک ۱ در ۲۵۰۰ تولد زنده است. این بیماری فراواترین بیماری کشنده ژنتیکی است و توارث اتوزوم مغلوب دارد.

### پاتوفزی

نقص اولیه کاهش تولید یا عملکرد غیرطبیعی پروتئین کانال کلری ابی تیال است که به وسیله ژن تنظیم کننده هدایت عرض غشایی (CFTR) می‌شود. بنابراین غشاء ابی تیال در

۴- **درگیری کبدی**. ناشی از انسداد کاتالیکول‌های صفراروی با مواد موسینی و تکثیر مجاری کوچک و التهاب پورت می‌باشد. استئاتوز کبدی نیز یک یافته شایع است.

در ۱۰٪ موارد سیروز کبدی رخ می‌دهد.

۵- **آزواسپرمی و نباروری** در ۹۵٪ مردان بزرگسال مبتلا دیده می‌شود.

۶- **فقدان دوطرفه واژدفران** شایع است.

در ریه‌ها این دهیدراتاسیون باعث اختلال عملکرد مژگی مخاطی و تجمع ترشحات چسبناک و غلیظ می‌شود که مجاری هوایی را مسدود می‌کنند.

۳- CFTR ترشح یون بیکربنات را نیز تنظیم می‌کند. بنابراین بر اثر فقادان CFTR طبیعی، انتقال غیرطبیعی بیکربنات باعث نارسایی پانکراس می‌شود.

جهش‌های شدید در CFTR با فقدان کامل پروتئین و جهش‌های خفیف با فقدان نسبی پروتئین همراهند.

شایع ترین جهش شدید حذف ۳ نوکلئوتید کدکننده فنیل‌آلانین در اسید آمینه ۵۰۸ می‌باشد که باعث بد تا خوردن و فقدان کامل CFTR می‌شود. این جهش (ΔF508) ۷۰٪ موارد بیماری را شامل می‌شود، چون CF اتوزوم مغلوب است پس هر دو آنل فرد مبتلا جهش یافته است.

**نکته مهم:** ژن‌های دیگری نیز بر بیماری CF تأثیر دارند. مثلاً لکتین ۲ متصل شونده به مانوز (MBL2) و همچنین TGF-B1 که توانایی ریه‌ها در تحمل عفونتها را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

### ۱- **ریه‌لت شناسی CF**

۱- **اختلالات پانکراسی**. در ۸۵ تا ۹۰٪ بیماران وجود دارد که در موارد خفیف تجمع موکوس در مجاری کوچک و اتساع عدد اگزوکرین وجود دارد. در مراحل بعدی که در نوجوانان دیده می‌شود مجاری مسدود شده و آثرهای برونریز و فیبروز رخ می‌دهد. در نتیجه فقدان ترشحات پانکراس، جذب چربی مختلط و کمبود ویتامین A ایجاد می‌شود. در نتیجه متاپلازی سنگفرشی اپی‌تیلیوم مجاری پانکراس رخ می‌دهد.

۲- **ایلئوس مکونیوم** در شیرخواران مبتلا دیده می‌شود که به دلیل توبی‌های موکوسی چسبناک و غلیظ در روده باریک است.

۳- **تغییرات ریوی** جدی ترین عارضه بیماری است. علت آن انسداد مسیر هوایی به دلیل ترشحات چسبناک موکوسی عدد زیرخاطی و عفونت‌ها است. برونشیول‌ها متسع شده و هیپرپلازی و هیپرتروفی سلول‌های مترشحه موکوس رخ می‌دهد. عفونت باعث آبسه ریوی و برونشیت و برونشیکتازی می‌شود.

علل شایع عفونت استافیلکوک اورئوس، هموفیلوس آنفلوآنزا و سودومونا هستند و بدتر از آنها یک عفونت به نام بورخولدریا سپاسی قرار دارد که باعث بیماری شدید و برق‌آسا و سپسیس می‌شود (ستدرم سپاسی).

### ۲- **واریانت‌های CF**

۱- در ۱۰ تا ۱۵٪ بیماران یک جهش شدید و یک جهش خفیف در CFTR یا دو جهش خفیف در CFTR وجود دارد که بنابراین عملکرد بخش برونریز پانکراس کافی است و احتیاج به جایگزینی آنزیم ندارند. به این بیماران فنوتیپ پانکراس کارا گفته می‌شود.

۲- بیمارانی که فقط پانکراتیت و یا فقدان دوطرفه واژدفران دارند به عنوان **CFTR opathy** نامیده می‌شوند. ۳- قبلًا ناقلين CF تصور می‌شد که فاقد علامت‌اند ولی امروزه گفته می‌شود که در تمام طول عمر خطر بیماری مزمن ریوی و برونشیکتازی و پولیپ‌های راجعه بینی در آنها افزایش می‌یابد.

**نکته مهم:** تشخیص CF براساس غلظت بالای الکترولیت‌های عرق و یافته‌های بالینی (بیماری ریوی یا گوارشی) و سابقه

بارداری محدود شود.

خانوادگی می‌باشد. اغلب مادر متوجه می‌شود که شیرخوار مزءه شوری دارد.

### پاتوژن

در حالت طبیعی ۵۰٪ فنیل‌الانین غذایی به پروتئین تبدیل و مابقی آن توسط سیستم فنیل‌الانین هیدروکسیلاز به تیروزین تبدیل می‌شود. در صورت کمبود PAH، فنیل‌الانین تجمع یافته وارد مسیرهای فرعی می‌شود و واسطه‌هایی تولید می‌کند که در ادار و عرق دفع می‌شوند. این مواد باعث بوی موش یا کپک در نوزادان می‌شوند.

فنیل‌الانین اضافی و متابولیت‌های آن مسئول آسیب مغزی هستند.

فقدان تیروزین هم که پیش‌ساز ملانین است باعث رنگ روشن پوست و مو می‌شود. ۵۰۰ نوع آل دارای جهش در شناخته شده است. موارد کمبود خفیف PAH یا بدون علامت هستند و یا بیماری خفیف دارند که هیپرفنیل‌الانینی خوش‌خیم نام دارد.

**نکته مهم:** برای تشخیص بیماری اندازه‌گیری سطح سرمی فنیل‌الانین به کار می‌رود که سطح بالاتر از ۵ برابر طبیعی، تشخیصی است.

### درمان

از جایگزینی آنزیم استفاده می‌شود، آنزیم جایگزین، فنیل‌الانین آمونیالیاز (PAL) نام دارد که فنیل‌الانین را به آمونیاک و متابولیت‌های غیرسمی تبدیل می‌کند.

**نکته مهم:** ۲٪ موارد PKU ناشی از جهش در سنتز یا بازیابی کوفاکتور تتراهیدروبیوپرترین است. این موارد را نمی‌توان با محدودیت رژیم غذایی درمان کرد، بلکه نیاز به اسید فولیک و مکمل‌های تتراهیدروبیوپرترین خاص دارند.

### گالاکتوزیم

اختلال اتوزوم مغلوب در متابولیسم گالاکتوز است که از جهش در ژن آنزیم گالاکتوز ۱ فسفات یوریدیل ترانسفراز (GALT) ناشی می‌شود. شیوع آن ۱ مورد در ۶۰,۰۰۰ تولد زنده است.

### پاتوژن

در حالت طبیعی لاکتاز باعث تبدیل لاکتوز به گلوکز و گالاکتوز در میکروولی‌های روده می‌شود. گالاکتوز توسط مجموعه‌ای از آنزیم‌ها به گلوکز تبدیل می‌شود که یکی از آنها GALT است.

**نکته مهم:** استاندارد طلایی تشخیص تعیین توالی CFTR است.

### CF درمان

شامل درمان ضددهای ضد میکروبی و جایگزینی آنزیم‌های پانکراس و پیوند ریوی هستند.

دسته‌ای از داروهای جدید به نام تشدیدگر CFTR گروهی از بیماران CF (۳ تا ۵٪ موارد) که جهش G155D دارند باعث ترمیم عملکردهای حیاتی انتقال یون می‌شود.

داروی دیگری هم وجود دارد که انتقال پروتئین CFTR می‌عیوب را به غشای سلول افزایش می‌دهد.

متوسط امید به زندگی بیماران ۴۰ سال است.

### بیماری ناشی از جهش در ژن‌های کدکننده آنزیمی فنیل‌کتونوری (PKU)

ناشی از جهش در آنزیم فنیل‌الانین هیدروکسیلاز است و شیوع آن ۱ در ۱۰,۰۰۰ تولد زنده است. توارث آن اتوزوم مغلوب است.

### تظاهرات بالینی

۱- افراد هموزیگوت فقدان شدید آنزیم دارند که در چند هفته اول پس از تولد سطح فنیل‌الانین بالا رفته و تکامل مغزی را مختل می‌کند و تا ۶ ماهگی عقب‌ماندگی ذهنی بروز می‌کند.

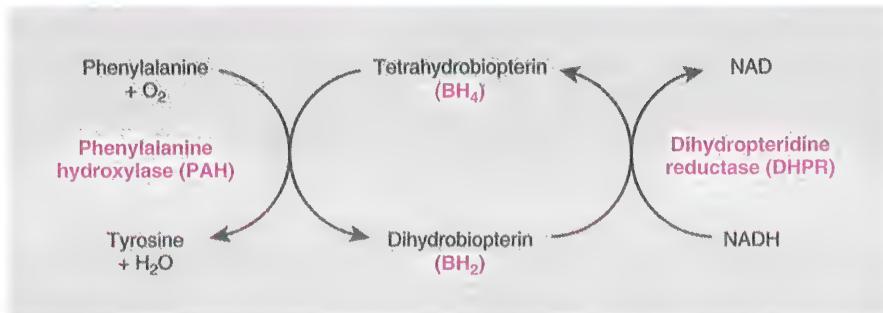
۴٪ کودکان مبتلا IQ بیشتر از ۶۰ دارند.

۱/۳ کودکان مبتلا قادر به راه‌رفتن نیستند و ۲/۳ قادر به صحبت نیستند.

در کودکان مبتلا کاهش پیگماناتسیون پوست و مو، تشنجه، اختلال عصبی، اگرما و عقب‌ماندگی ذهنی دیده می‌شود. با محدود کردن رژیم غذایی می‌توان از عقب‌ماندگی ذهنی جلوگیری کرد.

۲- اکثر زنان مبتلا که با رعایت رژیم غذایی درمان شده‌اند از نظر بالینی نرمال هستند. ۷۵٪ تا ۹۰٪ نوزادان این زنان دچار عقب‌ماندگی ذهنی و میکروسفالی و ۱۵٪ بیماری قلبی دارند.

این بیماری PKU مادری نام دارد که ناشی از اثرات تراویث فنیل‌الانین و متابولیت‌های روی جنین است. برای جلوگیری از این حالت باید رژیم غذایی مادر از نظر فنیل‌الانین قبل از



شکل ۷-۲. سیستم فیل آلانین هیدروکسیلاز، NADH، نیکوتین آمید آدنین دی‌نوكلوتید (شکل احیا شده).

### درمان

درمان حذف زودرس گالاکتوز ۱ فسفات و متابولیت‌های مثل گالاکتیتول در کبد، طحال، عدسی چشم، کلیه و قشر مغز تجمع می‌یابند. رژیم مانع از کاتاراکت و آسیب کبدی می‌شود. البته حتی بیماران مسن‌تر با وجود محدودیت رژیم غذایی، دچار اختلال تکلم و نارسایی گونادها خصوصاً نارسایی زودرس تخدمان می‌شوند. آتاکسی هم شیوع کمی دارد.

بنابراین بر اثر کمبود GALT، گالاکتوز ۱ فسفات و متابولیت‌های مثل گالاکتیتول در کبد، طحال، عدسی چشم، کلیه و قشر مغز تجمع می‌یابند.

### علائم بالینی

- ۱- هپاتومگالی و یرقان با شروع زودرس که ناشی از تغییرات چربی است و معمولاً در هفته اول تولد بروز می‌کند و گاهی باعث سیرورز می‌شود.
- ۲- کدورت عدسی، زیرا عدسی آب را جذب می‌کند و با تجمع گالاکتیتول تورم یافته و تونوسیته آن افزایش می‌یابد.
- ۳- تغییرات در CNS مثل از دست رفتن سلول‌های عصبی و ادم مغز و گلیز رخ می‌دهد.
- ۴- نارسایی رشد در نوزادان
- ۵- استفراغ و اسهال چند روز پس از مصرف شیر مادر
- ۶- تجمع گالاکتوز و گالاکتوز ۱ فسفات در کلیه باعث اختلال در انتقال اسید آمینه و آمینواسیدوری می‌شود.
- ۷- افزایش سپتی سمی برق آسا به دلیل اشريشیا کولی

### تشخیص

تست غربالگری نوزادان با ارزیابی فلورومتری فعالیت آنزیم GALT روی لکه خون خشک است. تست غربالگری مثبت با ارزیابی سطح GALT در گلbul قرمز تأیید می‌شود. تشخیص قبل از تولد با اندازه‌گیری فعالیت GALT در سلول‌های مایع آمینوتوکسیک کشت داده شده و یا اندازه‌گیری سطح گالاکتیتول در مایع روی حاصل از ساتریفیوژ مایع آمینوتوکسیک انجام می‌شود.

تست غربالگری نوزادان با ارزیابی فلورومتری فعالیت آنزیم GALT روی لکه خون خشک است. تست غربالگری مثبت با ارزیابی سطح GALT در گلbul قرمز تأیید می‌شود. تشخیص قبل از تولد با اندازه‌گیری فعالیت GALT در سلول‌های مایع آمینوتوکسیک کشت داده شده و یا اندازه‌گیری سطح گالاکتیتول در مایع روی حاصل از ساتریفیوژ مایع آمینوتوکسیک انجام می‌شود.

می‌شوند. این تغییرات عمدتاً در سلول‌های عصبی شامل اعصاب محیطی و مرکزی و سیستم اعصاب خودکار دیده می‌شوند. در شبکیه رنگ پریدگی ایجاد شده که تورم سلول‌های گانگلیونی در محیط شبکیه منجر به لکه قرمز آبالویی (cherry-red spot) در ماکولاژ مرکزی درگیر نشده می‌شود.

### پاتوژن

عمدتاً به دلیل تجمع مواد لیزوزومی، پاسخ پروتئین تا نخورد هالا می‌شود و این مواد اگر توسط چاپرون‌ها ثبیت نشوند توسط پروتئازوم‌ها تجزیه شده و سوبسترا و واسطه‌های سمی در سلول تجمع می‌یابند.

**نکته مهم:** چاپرون‌ها می‌توانند از سد خونی مغزی عبور کنند و به پروتئین‌های جهش یافته متصل و تاشدگی را تصحیح کنند. از این درمان برای تای‌ساکس استفاده شده است.

**نکته مهم:** در شایع‌ترین فرم تای‌ساکس، نوزاد در هنگام تولد طبیعی است ولی از ۳ تا ۶ ماهگی ضعف عضلانی شروع می‌شود و سپس اختلال عصبی، کوری و نقص عصبی عملکردی شدید رخ می‌دهد. مرگ ظرف ۲ تا ۳ سال اتفاق می‌افتد.

**نکته:** ناقلين هتروزیگوت را می‌توان با اندازه‌گیری سطح هگزوزآمینیداز در سرم یا با تعیین توالی DNA تشخیص داد.

### بیماری نیمن پیک A و B

با کمبود اولیه اسید اسفنگومیلیناز مشخص می‌شود که باعث تجمع اسفنگومیلین می‌گردد. ژن آن روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد و یک ژن نشانگذاری شده است که به علت خاموشی اپیژنیک ژن پدری از کروموزوم مادری بیان می‌شود.

### ریفت‌شناسی

در نوع A کمبود شدید آنزیم وجود دارد و تجزیه اسفنگومیلین به سرامید و فسفوریل کولین مختلط می‌شود و در نتیجه اسفنگومیلین اضافه در سلول‌های فاگوسیتی و نورون‌ها تجمع می‌یابد. ماکروفازها پر از قدرات چربی می‌شوند که به سیتوپلاسم آنها حالت واکوئل دار ظرفی یا کف آلوه می‌دهد.

در میکروسکوپ الکترونی لیزوزوم‌های متورم حاوی اجسام غشای سیتوپلاسمی دیده می‌شوند که مشابه اشکال میلینی به صورت حلقه‌های لایه‌لایه هم‌مرکز بوده و به آنها اجسام گورخری (zebra body) گفته می‌شود.

باعث آزالایم می‌شود.

LSD‌ها معمولاً کشنده‌اند و اختلالات عصبی معمولاً در آنها از کودکی شروع می‌شود.

مکانیسم‌های اینمی هم در LSD دخیلند. مثلاً در گوش و موکوبیلی‌سکارایزید VII سرکوب اینمی رخ می‌دهد، ولی در نیمن‌پیک C1 افزایش فعالیت اینمی وجود دارد.

ویژگی‌های شایع این بیماری‌ها عبارتند از:

۱- اتوزوم مغلوب هستند.

۲- شیرخواران و کودکان را درگیر می‌کنند.

۳- ذخیره مواد نامحلول در فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای باعث بزرگی کبد و طحال می‌شود.

۴- درگیری CNS و آسیب نورونی شایع است.

۵- اختلال عملکرد سلولی هم ناشی از ذخیره مواد هضم نشده و هم ناشی از زنجیره فعالیت ماکروفازها و رهاشدن سایتوکاین‌ها است.

### بیماری تای‌ساکس (گانگلیوزیدوز GM2، کمبود زیر واحد $\beta$ هگزوزآمینیداز)

این بیماری‌ها با تجمع گانگلیوزیدها در مغز مشخص می‌شود که ناشی از کمبود یکی از آنزیم‌های لیزوزومی است که این گلیکولیپیدها را کاتابولیسم می‌کند. این اختلالات دو گروه هستند: GM2 و GM1.

تای‌ساکس شایع‌ترین نوع گانگلیوزیدها بوده و در اثر جهش حذف عملکرد در زیر واحد B آنزیم هگزوزآمینیداز A رخ می‌دهد که این آنزیم برای تجزیه گانگلیوزید GM2 ضروری است.

بیش از ۱۰۰ جهش باعث این بیماری می‌شوند که اغلب آنها تاشدگی پروتئین یا انتقال داخل سلولی را مختل می‌کنند.

### علائم بالینی

در غیاب هگزوزآمینیداز A، گانگلیوزید GM2 در قلب و کبد و طحال و سیستم اعصاب تجمع می‌یابد.

**نکته مهم:** درگیری نورون‌ها در اعصاب مرکزی، اعصاب اتونوم و شبکیه درگیری غالب بیماری است.

### ریفت‌شناسی

سلول‌های مبتلا متورم و کف‌آلود هستند و در میکروسکوپ الکترونی طرح‌های حلقوی شبیه پیاز در لیزوزوم دیده

## ویرگی‌های بالینی

تجمع می‌یابند. به این سلول‌ها سلول گوشه گفته می‌شود که بزرگ و گاهی تا ۱۰۰ میکرومتر بوده و حاوی لیزوزوم‌های متعدد هستند که به آنها نمای سیتوپلاسمی پاتوگنومونیک دستمال کاغذی چروکیده می‌دهد (wrinkled paper).

### علائم بالینی

۱ - ۹۶٪ موارد گوشه از نوع ۱ هستند که شکل مزمن غیرنورپاتیک گفته می‌شود. در این نوع، درگیری بالینی و رادیوگرافیک استخوان‌ها (استئوپینی، ضایعات لیتیک و استئونکروز) در ۷۰ تا ۱۰۰ موارد وجود دارد. بزرگی کبد و طحال وجود دارد و لی سیستم اعصاب مرکزی درگیر نمی‌شود. طحال بسیار بزرگ می‌شود و شکم را پر می‌کند.

جایگزینی مغز استخوان و خودگی کورتکس باعث ایجاد ضایعات اسکلتی و کاهش سلول‌های خون محیطی می‌شود. نوع ۱ گوشه با حیات منافات ندارد.

۲ - در نوع ۲ علائم در شیرخواران ظاهر می‌شود و نوع نورپاتیک حاد شیرخوارگی نام دارد.

۳ - نوع ۳ نوع نورپاتیک مزمن بوده و علائم خفیفتر داشته و در سن بالاتر ظاهر می‌شود.

در نوع ۲ و ۳ تشنج و زوال عقلی پیشرونده دیده می‌شود.

**نکته مهم:** جهش ژن گلوكوسبروزيد یک عامل مهم در ابتلا به پارکینسون است. بیماران گوشه ۲۰ برابر خطر بیشتر ابتلا به پارکینسون دارند و ۱۰-۱۵٪ بیماران پارکینسون جهش در گلوكوسبروزيداز دارند. همچنین ارتباط متقابلی بین آنزیم فوق و سینوکلئین آلفا وجود دارد که سینوکلئین آلفا در پاتوژن پارکینسون دخیل است.

**نکته مهم:** تشخیص بیماری با ارزیابی سطح گلوكوسبروزيد در فیبروبلاست‌ها و لکوسیت‌های کشت داده شده می‌باشد. تست DNA Niz در دسترس است.

### درمان

۱ - درمان جایگزین آنزیم از طریق افزویون گلوكوسبروزيداز نوترکیب در تمام طول عمر انجام می‌شود.

۲ - درمان کاهش سویسترا که شامل دریافت خوراکی یک مهارکننده گلوكوزیل سرامید سنتیاز می‌باشد. این ماده باعث کاهش سطح سیستمیک گلوكوسبروزيد می‌شود.

۳ - درمان‌های جدید مثل ژن درمانی و پیوند سلول‌های بنیادی خونساز.

ارگان‌های اصلی مبتلا طحال، کبد، مغز استخوان، گره‌های لفافی و ریه‌ها هستند. همچنین سیستم اعصاب مرکزی شامل گانگلیون‌ها و طناب نخاعی گرفتار می‌شوند.

نوع A در شیرخوارگی با بزرگی اعضا و ظاهرات شدید عصبی بروز می‌کند و مرگ تا ۳ سالگی رخ می‌دهد. در نوع B که فعالیت اسفنگومیلیاز تا حدی وجود دارد، بیماران ارگانومگالی دارند ولی علایم عصبی ندارند.

**نکته مهم:** تشخیص بیماری با اندازه‌گیری فعالیت اسفنگومیلیاز در لکوسیت‌ها است.

### نیمن پیک نوع

در این بیماری جهش در ژن‌های NPC1 و NPC2 رخ می‌دهد. این بیماری شایع‌تر از انواع A و B است و جهش NPC1 مسئول اکثر موارد آن است و نقص اولیه در انتقال لیپید است. برخلاف سایر بیماری‌های لیزوزومی، بیشتر در اینجا تجمع لیپید رخ می‌دهد. بنابراین در سلول‌های درگیر تجمع کلسترونول و البته گانگلیوزیدهای GM1 و GM2 رخ می‌دهد.

**نکته:** نقش ژن‌های NPC1 و NPC2 در انتقال کلسترونول آزاد از لیزوزوم به سیتوپلاسم است.

### علائم بالینی

بیماری در کودکی ظاهر شده و با آتاکسی، فلچ فوق هسته‌ای نگاه عمودی، دیس‌تونی و دیس‌آرتی (اختلال تکلام) و پسرفت روانی حرکتی مشخص می‌شود.

### بیماری گوشه

در اثر جهش ژنی که گلوكوسبروزيداز را کد می‌کند رخ می‌دهد و کاهش سطح آنزیم باعث تجمع گلوكوسبروزيد (ماده حدواسط متابولیسم گلیکولیپید) در سلول‌های فاگوسیت می‌شود. آنزیم گلوكوسبروزيداز گلوكز را از سرامید جدا می‌کند. بیماری اتوژروم مغلوب بوده و سه شکل دارد که ناشی از جهش‌های الی مختلف بوده که در همه آنها کمبود آنزیم دیده می‌شود. البته سطوح بالای سایتوکاپین‌های ماکروفایزها مثل اینترلوکین ۱ و ۶ و TNF نیز در بیماری دیده می‌شود.

### ریفت شناسی

گلیکوسبروزیدها در ماکروفایزهای کبد و طحال و مغز استخوان

## جدول ۷-۳. اختلالات ذخیره‌ای لیزوزومی

بیماری	كمبود آنزیمی	متابولیت‌های تجمع یافته عمدۀ
گلیکوژنوز، نوع ۲- بیماری پمپه	$\alpha$	۱-۴-گلوكوزیداز (گلوكوزیداز لیزوزومی)
<b>اسفنگولیپیدوز</b>		
گانگلیوزیدوز	GM1	گانگلیوزید $\beta$ -گالاكتوزیداز
نوع ۱- منتشر، شیرخوارگی		گانگلیوزید
نوع ۲- جوانان		گانگلیوزیدوز
GM2		گانگلیوزیدوز واریان
بیماری تی ساکس	GM2	گانگلیوزید
Sandhoff	GM2	گانگلیوزید
بیماری نیمن پیک: انواع A و B	GM2	پروتئین فعال کننده گانگلیوزید
<b>سولفاتیدوزها</b>		
لوکودیستروفی متاکروماتیک	A	آریل سولفاتاز
كمبود سولفاتاز چندگانه	A, B, C: استروئید سولفات، هپاران سولفات، سولفاتید	آریل سولفاتاز
بیماری فابری	N	یدورونات سولفاتاز، هپاران-N-سولفاتاز
بیماری گوشه	N	گالاكتوسربروزید
بیماری نیمن پیک: انواع A و B	N	سرامید نزی گلگوزید
<b>موکوبی‌ساقاریدوزها (MPSs)</b>		
MPS-I H (هولر)	-L- $\alpha$ -یدورونیداز	درماتان سولفات، هپاران سولفات
MPS-II (هانتر)	-I-یدورونوسولفات سولفاتاز	
<b>موکولیپیدوزها (MLS)</b>		
سودوهورلر		موکوبی‌ساقارید، گلیکولیپید
بیماری I-cell (ML II) و پلی‌دیستروفی		كمبود آنزیم‌های فسفریله کننده که برای تشکیل شاخص تشخیصی مانوز-۶-فسفات ضروری است؛ اسید هیدرولازهای فاقد این شاخص تشخیصی، در لیزوزوم‌ها نمی‌تواند هدف قرار گیرند، اما به صورت خارج سلولی ترشح می‌شوند.
<b>سایر بیماری‌های کربوهیدرات‌های کمپلکس</b>		
فوکوزیدوز	$\alpha$ -فوکوزیداز	اسفنگولیپیدهای حاوی فوکوز و قطعات گلیکوپروتئین
مانوزیدوز	$\alpha$ -مانوزیداز	اولیگوساقاریدهای حاوی مانوز آسپارتیل-۲-دی‌اکسی-۲-استامیدو-
آسپارتیل گلیکوزامینوری	آسپارتیل گلیکوزامین آمید هیدرولاز	گلیکوزیل امین
<b>سایر بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی</b>		
Wolman	اسید لیپاز	استرهای کلسترون، تری‌گلیسریدها
كمبود اسید فسفات	اسید فسفاتاز لیزوزومی	استرهای فسفات

### بیماری‌های ذخیره گلیکوژن (گلیکوژنوزها)

کمبود آرثی هر یک از آنزیم‌های مؤثر در ساخت یا تجزیه گلیکوژن باعث تجمع گلیکوژن طبیعی یا غیرطبیعی می‌شود. گلیکوژن اغلب در سیتوپلاسم و گاهی در هسته ذخیره می‌شود. یک نوع گلیکوژنوز که بیماری پمپه نام دارد شکلی از بیماری‌های ذخیره لیزوزومی است.

**نکته مهم:** اکثر بیماری‌های این گروه به صورت اتوژنوم مغلوب هستند.

۱۲ نوع بیماری گلیکوژنوز وجود دارد که در سه گروه کلی تقسیم می‌شوند.

**۱ - نوع کبدی:** کمبود آنزیم‌های کبدی مسیر گلیکوژن باعث بزرگی کبد و طحال، بد شکل اسکلتی، ضایعات دریچه‌های قلبی و رسبوتابت زیر اندوتیلیوم در شریان‌ها به خصوص شریان کرونر و ضایعات مغزی در تمام MPS‌ها دیده می‌شوند. صورت خشن، کدورت قرنیه، سفتی مفاصل و عقبماندگی ذهنی نیز در اکثر موارد دیده می‌شود. ضایعات عروقی طولانی مدت باعث ایسکمی میوکارد می‌گردد. بنابراین انفارکتوس میوکارد مهم‌ترین علت مرگ بیماران است. دفع ادراری موكوبلي ساكاريدتها نیز افزایش می‌یابد.

**۲ - نوع میوپاتیک:** از آنجا که منبع اصلی انرژی عضله مخطط گلیکوژن است، بنابراین بیشتر این بیماری‌ها عضلات را درگیر می‌کنند و ذخیره‌شدن گلیکوژن در عضلات رخ می‌دهد. علائم بالینی به صورت ضعف عضلانی، کرامپ عضلانی پس از ورزش، میوگلوبینوری و نارسایی در افزایش سطح خونی لاكتات پس از ورزش می‌باشند.

سر دسته این گروه، بیماری مک‌آردل یا گلیکوژنوز نوع ۵ است که به دلیل کمبود فسفوریل‌الاز عضلانی رخ می‌دهد.

**۳ - گلیکوژنوز نوع ۲ یا بیماری پمپه (Pompe)** که در اثر کمبود اسید مالتاز لیزوزوم رخ می‌دهد و رسبو گلیکوژن در همه بافت‌ها وجود دارد ولی در بزرگی قلب بارزتر است. اکثر بیماران ۲ سال پس شروع از نارسایی قلبی می‌میرند. درمان با آنزیم گلوکوزیداز می‌تواند تا حدی مفید باشد.

### اختلالات چند ژنی کمپلکس

به این اختلالات چندعاملی یا پلی ژنیک هم گفته می‌شود که توسط اثرات متقابل بین گونه‌های ژنتیکی و محیطی ایجاد می‌شوند.

به واریانت‌های ژنتیکی که در حداقل ۱٪ جمعیت باشند پلی‌مورفیسم گویند. بنابراین اختلالات مولتی ژنیک زمانی رخ می‌دهند که پلی‌مورفیسم‌های زیادی با اثر متوسط و نفوذ پایین به ارت بررسند.

چند ویژگی این بیماری‌ها عبارتند از:

۱ - اختلالات کمپلکس در نتیجه توارث تجمع بافته

### موکوبلي ساکاريدوزها (MPS)

ناشی از تجزیه ناقص و ذخیره اضافی موکوبلي ساکاريدتها در بافت‌های مختلف است. موکوبلي ساکاريدها قسمتی از ماتریکس خارج سلولی هستند که توسط فیبروبلاست‌ها ساخته می‌شوند. به طور طبیعی بخشی از موکوبلي ساکاريدها ترشح می‌شود. بخشی از آنها در لیزوزوم توسط آنزیم‌های متعدد تجزیه می‌شود. موکوبلي ساکاريدهایی که در بافت‌ها تجمع می‌یابند شامل درمان اسولفات، هپاران سولفات و کراتان سولفات و در برخی موارد کندروپتین سولفات است.

### علائم بالینی

بزرگی کبد و طحال، بد شکل اسکلتی، ضایعات دریچه‌های قلبی و رسبوتابت زیر اندوتیلیوم در شریان‌ها به خصوص شریان کرونر و ضایعات مغزی در تمام MPS‌ها دیده می‌شوند. صورت خشن، کدورت قرنیه، سفتی مفاصل و عقبماندگی ذهنی نیز در اکثر موارد دیده می‌شود. ضایعات عروقی طولانی مدت باعث ایسکمی میوکارد می‌گردد. بنابراین انفارکتوس میوکارد مهم‌ترین علت مرگ بیماران است. دفع ادراری موكوبلي ساکاريدتها نیز افزایش می‌یابد.

**نکته مهم:** همه MPS‌ها اتوژنوم مغلوب هستند بجز سندروم هاتر که وابسته به X مغلوب است. ویژگی‌های دو نوع از MPS‌ها عبارتند از:

**۱ - سندروم هورلر** نام دارد در اثر کمبود آلفا ال یدورونیداز است. که در نتیجه تجمع درمان اسولفات و هپاران سولفات در سلول‌های فاگوسیتی، فیبروبلاست‌ها و اندوتیلیوم عروق و عضلات صاف چدار عروق دیده می‌شود. سلول‌ها متورم شده و سیتوپلاسم روش دارند که به دلیل تجمع ماده PAS مثبت در لیزوزوم‌های متورم است. انکلوزیون‌های لیزوزومی در نورون‌ها دیده شده و باعث عقبماندگی ذهنی می‌شود. مرگ در اثر عوارض قلبی رخ می‌دهد و کودکان ۱۰ سال عمر می‌کنند.

**۲ - سندروم هاتر** (یا سندروم هاتر) توارث وابسته به X مغلوب دارد و فاقد کدورت قرنیه بوده و سیر بالینی ملایم‌تر دارد ولی در سایر موارد مشابه هورلر است. در اینجا کمبود آنزیم ال یدورونات سولفاتات وجود دارد و تجمع درمان اسولفات و هپاران سولفات رخ می‌دهد.

**نکته مهم:** تشخیص بیماری با اندازه‌گیری سطح آنزیم در لکوپیتیها است. در اینجا تشخیص DNA کاربرد ندارد.

## جدول ۷-۴. ذیر گروه‌های اصلی گلیکوژنوزها

آسیب شناختی	نوع خاص	کمبود آنزیمی	تغییرات ریخت‌شناسی	نماهای بالینی	دسته بالینی
کبدی کلیوی (بیماری فون زیرکه، نوع ۱)	گلوكز-۶-فسفاتاز	بزرگی کبد: تجمعات داخل سیتوپلاسمی گلیکوژن و مقادیر کم چربی؛ گلیکوژن داخل هسته‌ای	در بیماران درمان نشده، تأخیر در رشد، کندی رشد، بزرگی کبد و کلیه رخ می‌دهد. هیبیوگلیسیمی که ناشی از نارسایی متابولیسم گلوكز است، اغلب باعث تشنج می‌شود. هیپرلیپیدمی و هیپراوریسمی ناشی از متابولیسم مختلف گلوكز؛ بسیاری از بیماران دچار نقرس و گزانتوم‌های پوستی می‌شوند.	تمایل به خونریزی به خاطر اختلال عملکرد پلاکتی با درمان (تأمین منبع مداوم گلوكز) اغلب بیماران زنده می‌مانند و دچار عوارض دیررس (مثل آدنوم کبدی) می‌شوند.	کبدی
نوع میوپاتیک (۷)	فسفوریلاز عضلانی	فقط عضله مخططا؛ تجمعات گلیکوژن در محل زیرسارکولم غالب است.	کرامپ‌های دردناک هنگام ورزش سنگین، میوگلوبینوری در ۵۰٪ بیماران رخ می‌دهد. شروع در بزرگسالی (بالای ۲۰ سال)، ورزش عضلانی نمی‌تواند سطح لاکتات خون وریدی را بالا ببرد.	تمایل به خونریزی با طول عمر طبیعی سازگاری دارد.	سندرم مک آردل (نوع
انواع متفرقه (II)	گلوكوزیداز لیزوزومی (اسید مالتاز)	بزرگی خفیف کبد: بادکردگی لیزوزوم‌ها توسط گلیکوژن، که الگوی توری شکل سیتوپلاسم را می‌کند.	بزرگی شدید قلب، هیبیوتونی عضلانی و نارسایی قلبی ریوی قبل از ۲ سالگی شکل خفیف‌تر بالغین فقط با درگیری عضله اسکلتی که با میوپاتی مزمن تظاهر می‌کند.	بزرگی قلب: گلیکوژن داخل سارکولم و نیز متصصل به غشاء قرار می‌گیرد.	بزرگی خفیف کبد: بزرگی قلب؛ اسکلتی: مانند قلب (بزرگی قلب را ببینید).

۲- برخی پایی مورفیسم‌ها در بیماری‌های یک گروه معمول هستند، ولی برخی مختص یک بیماری هستند.  
۳- بسیاری از پایی مورفیسم‌ها در نواحی غیرکدکننده هستند

پایی مورفیسم‌های مختلف ایجاد می‌شوند ولی اهمیت پایی مورفیسم‌ها با هم متفاوت است. مثلاً از مجموع ۲۰ تا ۳۰ ژن در دیابت نوع ۱، ۶ تا ۷ ژن بیشتر نقش دارند.

کروموزوم‌های جنسی یا اتوژوم معمولاً با حیات منافات ندارد.

**موزاپیسم:** به معنای وجود دو یا تعداد بیشتر جمعیت سلولی با اجزاء متفاوت کروموزومی در یک فرد است. موزاپیسم در کروموزوم‌های جنسی شایع است. اما در اتوژوم شایع نیست. علل موزاپیسم جدانشدن کروموزوم‌ها در میتوز بعد از تشکیل زیگوت است.

و احتمالاً تنظیمات اپی‌ژنتیک در آنها دخالت دارند.

این بیماری‌ها باید از اختلالات مندلی و کروموزومی افتراق داده شوند. همچنین میزان بروز متفاوت و نفوذ کاهش یافته ژن‌های جهش یافته در این بیماری‌ها دیده می‌شود.

**نکته مهم:** ویژگی‌های فنتوپی مثلاً رنگ پوست، چشم، قد، رنگ مو، هوش و همچنین بیماری‌هایی مثل دیابت و چاقی در این گروه هستند.

### اختلالات ساختاری کروموزومی

علل آن شکسته شدن کروموزومی است و به دنبال آن فقدان یا بازآرایی ماده حاصله رخ می‌دهد. این تغییرات با علائم اختصاری نشان داده می‌شود که در آن p برای بازوی کوتاه و q برای بازوی بلند و سپس هر بازو به ناحیه‌های شماره‌دار (۱، ۲، ۳ و ...) از ساختروم به خارج تقسیم می‌شود. داخل هر ناحیه چند باند وجود دارد. بنابراین ۲q۲۴ یعنی کروموزوم ۲، بازوی بلند و ناحیه ۳ و باند ۴.

۱- **جابجایی** یعنی انتقال قسمتی از کروموزوم به کروموزوم دیگر که اغلب دوطرفه است.

(A) اگر قطعات شکسته شده متعادل جابجا شوند **جابجایی دوطرفه متعادل** نام دارد و برای فرد ناقل مضر نمی‌باشد. (B) الگوی دیگر دو کروموزوم اکروستتریک را درگیر می‌کند و **جابجایی نوع اتصال مرکزی یا رابرتسونی** نام دارد. شکستگی‌ها در این نوع، در مجاورت ساختروم هستند و انتقال قطعات باعث تولید یک کروموزوم بسیار بزرگ و یک کروموزوم بی‌نهایت کوچک می‌شود. بنابراین فرد دارای ۴۵ کروموزوم می‌گردد. از آنجا که بازوی کوتاه تمام کروموزوم‌های آکروستتریک دارای ژن‌های مازاد هستند این مسأله با حیات منافات ندارد.

۲- **ایزوکروموزوم:** در این حالت ساختروم به جای اینکه عمودی تقسیم شود، افقی تقسیم می‌شود و یکی از بازوها از بین می‌رود و بازوی باقیمانده همانندسازی می‌کند. بنابراین کروموزومی با ۲ بازوی بلند یا ۲ بازوی کوتاه ایجاد می‌شود. شایع‌ترین نمونه آن بازوی بلند کروموزوم X است که (Xq) نام دارد.

۳- **حلف** شامل از دست رفتن قسمتی از کروموزوم است.

۴- **معکوس شدن (inversion)** زمانی است که دو شکست بینایی‌ی در یک کروموزوم رخ دهد و قطعات بعد از چرخش کامل دوباره متصل شوند.

۵- **کروموزوم حلقوی (ring)** نوعی از حذف است که

### اختلالات سیتوژنتیک

شیوع آنها ۱ در ۲۰۰ تولد زنده است. عامل ۵۰٪ سقط‌های سه ماهه اول نیز این اختلالات هستند. روش تشخیص آنها کاریوتیپ است که یک نمای گستره رنگ‌آمیزی شده مرحله متافاز بوده که در آن کروموزوم‌ها به ترتیب کاهش طول چیده شده‌اند.

شایع‌ترین تکنیک رنگ‌آمیزی، گیمسا (باندینگ G) است که در آن هر کروموزوم دارای الگوهای مشخص از نوار روشن و تاریک متنابع با پهنه‌ای متغیر است.

اختلالات کروموزومی دو گروهند: (۱) اختلالات عددی (۲) اختلالات ساختاری.

### اختلالات عددی

تعداد کروموزوم‌های انسان ۴۶ است. هر مضرب صحیح از n را، پولوئیدی می‌گویند. به اعداد صحیح کروموزومی مثل ۳n و ۴n پلی‌پولوئیدی گویند. اگر تعداد کروموزوم‌ها مضرب صحیح n نباشد آنپولوئیدی گویند.

پلی‌پولوئیدی معمولاً منجر به سقط جنین می‌شود.

### علل آنپولوئیدی

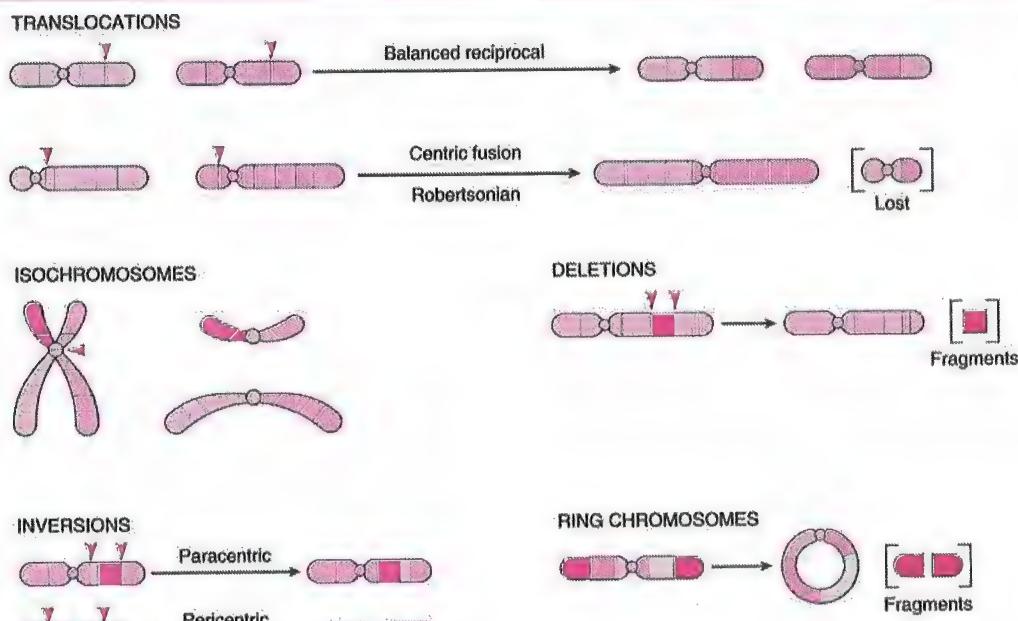
۱- آنپولوئیدی می‌تواند ناشی از جدانشدن کروموزوم‌های جفت هم‌ولوگ در تقسیم اول میوز یا عدم جدانشدن کروماتیدهای خواهی در تقسیم دوم میوز باشد.

۲- عدم جدانشدن در میوز سلول‌های سوماتیک و تولید دو سلول آنپولوئیدی

۳- جفت‌نشدن کروموزوم‌های هم‌ولوگ و دسته‌بندی تصادفی آنها (تأخیر آنافاز)

بنابراین سلول تخم حاصل دارای ۱-۲n+۱ یا ۱-۲n کروموزوم است (تری‌زومی یا مونوزومی).

**نکته مهم:** مونوزومی اتوژوم با حیات منافات دارد ولی تریزومی



شکل ۷-۳. انواع بازآرایی کروموزومی.

### تریزومی ۲۱ (سندرم داون)

با اضافه شدن کپی های ژن های کروموزوم ۲۱ مشخص و شایع ترین اختلال کروموزومی است.

۹۵٪ افراد تریزومی ۲۱ دارند و شمارش کروموزومی آنها ۴۷ است.

شایع ترین علت سندرم داون جدانشدن در میوز است که اغلب در تخمک رخ می دهد. در ۹۵٪ موارد کروموزوم اضافی منشأ مادری دارد.

سن مادر تأثیر زیادی در بروز بیماری دارد و در زنان بالای ۴۵ سال شیوع بیشتری دارد.

در ۴٪ موارد، ماده اضافی کروموزوم به صورت جابجایی بازوی بلند کروموزوم ۲۱ به کروموزوم ۲۲ یا ۱۴ است. این موارد اغلب فامیلی هستند و کروموزوم جابجا شده از یکی از والدین که ناقل جابجایی رابرتسونی است به ارث می رسد. ۱٪ موارد سندرم داون موژاییک هستند یعنی مخلوطی از سلول های ۴۶ و ۴۷ کروموزومی دارند و ناشی از عدم جدانشدن کروموزوم ۲۱ در میتوز در مراحل اولیه جنینی است و تظاهرات بالینی خفیفتری دارند.

پس از دست رفتن قطعات، بازو های باقیمانده به هم متصل و تشکیل حلقه می دهند.

### ویژگی های افتلالات کروموزومی

- ۱- با فقدان (حذف) یا زیادی (تریزومی) کروموزوم ها یا بازآرایی غیر طبیعی (جابجایی) همراهند.
- ۲- فقدان کروموزومی نسبت به اضافه شدن مواد کروموزومی، نقایص شدیدتری ایجاد می کند.
- ۳- زیاد شدن مواد کروموزومی می تواند ناشی از یک کروموزوم کامل یا قسمتی از کروموزوم (مثل جابجایی رابرتسونی) باشد.
- ۴- عدم توازن کروموزوم های جنسی بهتر از اتوزوم ها تحمل می شود.
- ۵- اختلالات کروموزوم های جنسی اختلالات خفیفی تولید می کنند که معمولاً در زمان تولد شناسایی نمی شوند. نایاروری یک تظاهر شایع است که تا بلوغ مشخص نمی شود.
- ۶- در اغلب موارد تغییرات کروموزومی ناشی از تغییرات جدید هستند (یعنی والدین طبیعی هستند و شناس ابتلای خواهان و برادران فرد مبتلا کم است).

**علائم بالینی:**  
عقب‌ماندگی ذهنی، ناحیه پس‌سری برجسته، بزرگی چانه، گوش‌های پایین، گردن کوتاه، انگشتان به هم چسبیده، اختلالات قلبی مادرزادی، آنومالی کلیه و پای Rocker-bottom و محدودیت در ابداکسیون مفصل ران است.

**تریزومی ۱۳ (پاتائو)**  
شیوع آن ۱ در ۱۵۰۰۰ تولد است.

**علائم بالینی:**  
کوچکی کره چشم، کوچک بودن سر و اختلالات ذهنی، انگشتان اضافی، شکاف لب و کام، اختلالات کلیوی، فتق نافی، ناقص قلبی و پای Rocker-bottom است.

**سندرم حذف ۲۲q11.2**  
این بیماری در اثر حذف بینایینی کوچک در باند ۱۱ بازوی بلند کروموزوم ۲۲ رخ می‌دهد. اساس مولکولی آن احتمالاً حذف ژن فاکتور رونویسی TXB1 است که روی کروموزوم ۲۲ قرار دارد.

**علائم بالینی:**  
شامل بیماری قلبی درگیرکننده مسیرهای خروجی قلب، اختلالات کام، دیس‌مورفیسم صورت، تأخیر در تکامل، هیپوپلازی تیموس، اختلال ایمنی با واسطه سلول T، هیپوپلازی پاراتیروئید و هیپوکلسی می‌باشد. در گذشته تصور می‌شد که این تابلوی بالینی شامل دو اختلال به نام‌های **سندرم دی‌ژرژ** و **سندرم ولوکاردیوپاکشیال** است اما امروزه این دو بیماری با هم مرتبط هستند.

- اگر نقص ایمنی T و هیپوکلسی غالب باشد سندرم دی‌ژرژ نام دارد.

- اگر نقص ایمنی خفیف و علائم نقص قلبی و دیس‌مورفیسم غالب باشد سندرم ولوکاردیوپاکشیال است.

**نکته مهم:** این بیماران در خطر اسکیزوفرنی و دوقطبی هستند.

اسکیزوفرنی در ۲۵٪ موارد ایجاد می‌شود.

**نکته مهم:** تشخیص بیماری با شناسایی حذف ناحیه مربوطه

توسط FISH انجام می‌شود.

**اختلالات سیتوژنتیک در کروموزوم‌های جنسی**  
برخی کاریوتیپ‌ها مثل ۴۵X و ۴۹XXXXY با حیات منافع

### علائم بالینی

۱- نیم‌رخ مسطح صورت و شیارهای پلکی مایل و چین‌های ابی‌کاتنی در زمان تولد حضور دارند.

۲- عقب‌ماندگی ذهنی شدید و معمولًا IQ بین ۲۵ تا ۵۰ است.

۳- درصد بیماران، بیماری قلبی مادرزادی دارند.

نقایص شایع شامل بالشتک اندوکارדי، ASO و VSD و نقص دریچه دهلیزی بطنی است. مشکلات قلبی عامل اغلب مرگ‌ها در شیرخوارگی و کودکی است.

۴- اختلالات دیگری مثل آنژری مری و روده کوچک نیز شایعند.

۵- خطر لوسی حاد ۱۰ تا ۲۰ برابر افزایش دارد (هر دو نوع ALL و AML).

۶- تمام بیماران داون بالای ۴۰ سال دچار تغییر نوروپاتولوژیک و آزاییمیر می‌شوند.

۷- بیماران داون پاسخهای ایمنی غیرطبیعی دارند و دچار عفونت‌های جدی در ریه‌ها و خودایمنی تیروئید می‌شوند.

### پاتوژن

حدود ۱۶ ژن دخیل در مسیر انرژی میتوکندری، چندین ژن دخیل در تکامل CNS و ژن‌های مسیر متابولیسم فولات با سندرم داون ارتباط دارند. احتمالاً چندین ژن miRNA کروموزوم ۲۱ که می‌توانند ترجمه ژن‌های دیگر را متوقف کنند دخیل هستند.

### تشخیص

۱۰ تا ۱٪ محتوای DNA آزاد خون مادر از جنین مشتق می‌شود که می‌توان آن را با روش‌های ژنتیکی پلی‌مورفیک شناسایی کرد. با تعیین توالی نسل جدید، دوز ژنی ژن‌های مرتبط با کروموزوم ۲۱ را در DNA جنین می‌توان مشخص کرد. این روش غیرتھاجمی و حساس، بیوپسی مایع نام دارد. سپس با آمنیوستنت روى مایع آمنیوپیک، روش‌های سیتوژنتیک انجام می‌شود و تشخیص تأیید می‌شود.

**نکته مهم:** امروزه متوسط سن مرگ در بیماران داون ۶۰ سالگی است.

### تریزومی ۱۸ (سندرم ادواردن)

شیوع آن ۱ در ۸۰۰۰ تولد زنده است.

دارند. ولی اگر تعداد  $Y$  بیشتر از یکی باشد با حیات مناففات ندارد چرا که اطلاعات کروموزوم  $Y$  مربوط به تمایز جنس مذکور است. ژن مربوط به تمایز مذکور  $SRY$  بوده که روی بازوی کوتاه  $Y$  قرار دارد.

اداری  
۶ - ناباروری  
۷ - آتروفی بیضه‌ها

**نکته مهم:** ناباروری ناشی از اختلال در اسپرماتوژن است که گاهی تا حد آزواسپرمی کامل است.

### ریفت‌شناسی بیضه

هیالینیزاسیون توبول‌ها که به شکل ساختارهای شیخ‌مانند در مقاطعه بافتی است. سلول‌های لایدیگ دچار هایپرپلازی شده‌اند و غالباً هستند.

**نکته مهم:** معمولاً اختلال هوش بیماران خفیف و حتی غیرقابل تشخیص است. کاهش هوش با تعداد کروموزوم‌های  $X$  اضافه ارتباط دارد.

**نکته مهم:** بیماری‌های زیر در سندرم کلاین فیلتر شایع‌ترند.  
۱ - سرطان پستان (۲۰ برابر بیشتر از مردان طبیعی)  
۲ - تومورهای خارج‌گنادی سلول زایا  
۳ - بیماری‌های خودایمنی مثل لوپوس

### سندرم ترنر

با مونوزومی نسبی یا کامل بازوی کوتاه کروموزوم  $X$  مشخص می‌شود و باعث هیپوگنادیسم اولیه در افراد فتوتیپ مؤنث می‌شود.

کاریوتیپ معمول در ۵۷٪ بیماران  $X$  است که این بیماران در زمان تولد یا اوایل کودکی تشخیص داده می‌شوند.

### علائم بالینی

- ۱ - تأخیر رشد که باعث کوتاه‌قدی غیرطبیعی زیر صدک سوم می‌شود.
- ۲ - تورم پشت گردن به صورت پرده گردنی ناشی از اتساع مجاري لنفاویک (در شیرخوارگی)
- ۳ - خط موی پشت سر پایین
- ۴ - کوبیتوس والگوس (افزایش زاویه بازوها)
- ۵ - قفسه سینه سپر مانند همراه با افزایش فاصله نوک سینه‌ها
- ۶ - قوس کامی بلند
- ۷ - لنفادم دست و پا
- ۸ - ناهنجاری‌های مادرزادی مثل کلیه نعل اسپی، آورت دولتی و کوآرکتاتیسیون آورت
- ۹ - عدم بروز صفات ثانویه جنسی در نوجوانی

### لیونیزاسیون کروموزوم $X$

در زنان در حالت عادی فقط یک  $X$  فعال است و یکی از  $X$ ‌ها در مرحله رویانی یعنی ۱۶ روز پس از لقاح غیرفعال می‌شود. بنابراین این کروموزوم  $X$  در همه نسل‌های این سلول غیرفعال می‌ماند. همچنین اگر تعداد  $X$ ‌ها زیاد باشد هم فقط یکی از آنها فعال می‌شود و بقیه غیرفعال هستند.

اساس مولکولی این پدیده آن است که یک RNA غیرکدکننده که به وسیله ژن  $XIST$  کد می‌شود، در هسته باقی‌مانده و کروموزوم  $X$  که از آن رونویسی شده را می‌پوشاند و ژن‌های روی آن را خاموش می‌کند. آلل دیگر  $XIST$  در  $X$  فعال خاموش می‌شود و به ژن‌های روی یک کروموزوم  $X$  اجازه بیان را می‌دهد.

**نکته مهم:** البته امروز گفته می‌شود حدود ۲۱٪ زنها روی بازوی کوتاه  $X$  و ۳٪ ژن‌ها روی بازوی بلند  $X$  غیرفعال از غیرفعال شدن می‌گریزند.

### سندرم کلاین فیلتر

در این حالت حداقل دو کروموزوم  $X$  و یک یا تعداد بیشتری  $Y$  وجود دارد و با هیپوگنادیسم مذکور مشخص می‌شود.

- این بیماری شایع‌ترین علت هیپوگنادیسم مردان است. اکثر موارد  $47,XXY$  هستند که ناشی از جدنشدن کروموزوم‌های جنسی در میوز است. سن بالای مادر و سابقه تماس با اشعه در والدین می‌تواند مؤثر باشد. ۱۵٪ موارد موزائیک هستند که اختلالات خفیف‌تر داشته و احتمالاً قدرت باروری دارند.

### علائم بالینی

- ۱ - هیپوگنادیسم با کاهش واضح اندازه بیضه‌ها
- ۲ - وضعیت ظاهری خاص با افزایش فاصله بین کف پا تا استخوان عانه که باعث نمای بدن دراز می‌شود.
- ۳ - نمای بدنی خواجه‌ای
- ۴ - کاهش موی صورت و بدن و ژنیکوماستی
- ۵ - سطح پایین تستوسترون سرم و افزایش گنادوتروپین‌های

سه‌گانه نوکلئوتیدی باعث اختلال عملکرد در ژن می‌گردد. سندروم X شکننده در اثر جهش ژن FMR1 روی بازوی بلند کروموزوم X (Xq27.3) است و دومین علت شایع عقب‌ماندگی بعد از داون می‌باشد.

شیوع آن در مردان بیشتر است.

سایر بیماری‌های ناشی از جهش تکرار سه‌گانه شامل هاتینگتون و دیستروفی میونیک هستند.

### تشخیص

کشت سلول بیمار در محیط عاری از فولات، باعث یک رنگ‌آمیزی ناپیوسته یا تنگی در بازوی بلند X می‌گردد. امروزه تشخیص براساس آنالیز توالی‌های سه‌گانه تکراری در DNA انجام می‌شود.

### علائم بالینی

- ۱ - عقب‌ماندگی ژنهای متوضط تا شدید در مردان مبتلا
- ۲ - صورت دراز با فک تحتانی بزرگ
- ۳ - گوش‌های بزرگ رو به بیرون
- ۴ - بیضه‌های بزرگ (ماکرووارکیدیسم)

**نکته مهم:** شایع‌ترین اختلال در ۹۰٪ مردان مبتلا بعد از بلوغ، بیضه‌های بزرگ است.

ویژگی‌های خاص این بیماری از نظر توارث:

- ۱ - وجود مردان ناقل: ۲۰٪ افراد مذکور، ناقل یک جهش شکننده هستند، ولی فنوتیپ بیماری را نشان نمی‌دهند.
- ۲ - وجود زنان مبتلا: ۳۰٪ زنان ناقل X شکننده، ممکن است ویژگی‌های شناختی خفیف یا اختلالات رفتاری بیماری را نشان دهد. این وضعیت برای بیماری وابسته به X مغلوب، ناشایع است. ۲۰٪ زنان ناقل نارسایی تولیدمثل زودرس دارند.

۳ - انتظار وقوع (یا *anticipation*) یعنی خصوصیات بالینی سندروم X شکننده در هر نسل بعدی بدتر می‌گردد. در واقع جهش به تدریج آسیب‌رسان تر می‌گردد.

این خصوصیات غیرمعمول ناشی از ماهیت دینامیک جهش هستند. یعنی در حالت طبیعی تعداد تکرارهای CGG در ژن FMR1 کم و حدود ۲۹ بار است، اما افراد مبتلا ۲۰۰ تا ۴۰۰ بار دارند. این جهش‌ها که جهش‌های کامل هستند می‌توانند از مرحله واسطه پیش‌جهشی منشأ بگیرند که ۵۲ تا ۲۰۰ بار تکرار CGG دارد. افراد مؤنث و مذکر ناقل دارای پیش‌جهش، هستند.

۱۰ - آمنوره اولیه در دختران نوجوان و کوتاهی قد و عدم تکامل پستان‌ها

۱۱ - وضعیت ژنهای نسبتاً طبیعی

۱۲ - هیپوتیروئیدیسم به خصوص در زنانی که ایزوکروموزوم XP دارند.

**نکته مهم:** ناهنجاری قلبی عروقی شایع‌ترین علت مرگ در کودکی است.

### ریفت‌شناسی تفمدان در تنفس

تغییر شکل تخدمان‌ها به صورت نوارهای سفید از استرومای فیبرو بدون وجود فولیکول است که به آنها تخدمان نواری (streak ovary) گویند.

**نکته مهم:** تقریباً ۴۳٪ بیماران ترنر موزائیک هستند یا اختلالات ساختاری X دارند. شایع‌ترین حالت حذف بازوی کوتاه و تشکیل ایزوکروموزوم بازوی بلند (Xq10-Xq46) است. افراد موزائیک یا دارای حذف، علائم خفیفترا داشته و ظاهر طبیعی دارند و ممکن است فقط دچار آمنوره اولیه شوند.

### پاتولوژی

در تکامل طبیعی جنین، تخدمان‌ها حاوی میلیون‌ها اووسیت هستند که اووسیت‌ها به تدریج از بین رفته و تازمان یائسگی به ۱۰,۰۰۰ عدد می‌رسند. ولی در سندروم ترنر در غیاب کروموزوم X دوم، از دست رفتن سریع اووسیت‌ها رخ می‌دهد که تا ۲ سالگی تکمیل می‌شود. بنابراین یائسگی پیش از قاعده‌گی رخ می‌دهد و تخدمان‌ها فیروزه می‌شوند.

بعضی ژن‌هایی که برای رشد و تکامل بافت‌های سوماتیک لازمند، روی کروموزوم X هستند. از جمله ژن هوموپاکس کوتاه قدی (SHOX) که در موقعیت Xp22 قرار دارد. این ژن از محدود ژن‌هایی است که در هر دو کروموزوم X فعال است و یک همولوگ فعال روی کروموزوم Y نیز دارد و بنابراین زنان و مردان دو کپی از آن دارند. از دست رفتن یک کپی SHOX باعث کوتاه‌قدی می‌گردد.

### اختلالات تک‌ژنی با توارث غیرمعمول

۱ - جهش‌های ناشی از تکرار سه‌گانه سندروم X شکننده

سر دسته بیماری‌هایی است که جهش در آنها باعث توالی تکراری ۳ نوکلئوتید می‌گردد. در این بیماری‌ها، جهش با تقویت

**سایر بیماری‌های مرتبط با توالی سه نوکلئوتیدی**  
حدود ۴۰ بیماری با این توالی‌ها شناخته شده‌اند مثل دیستروفی میوتونیک و هانتینگتون که ویژگی همه آنها تغییرات نورودژنراتیو است.

- در همه موارد عملکرد زن‌ها تغییر می‌یابد ولی آستانه تبدیل پیش‌جهش به جهش کامل متغیر است.
- در سندروم X شکننده گسترش تکرارها در طی اوورژن رخ می‌دهد، ولی در بقیه بیماری‌ها این مرحله در اسپرماتوژن رخ می‌دهد.
- اگر گسترش تکرارها نواحی غیرترجمه شونده (غیرکدکننده) را درگیر کنند مثل سندروم X شکننده فقدان عملکرد رخ می‌دهد، زیرا ساخت پروتئین مثل FMRP مهار می‌شود.
- اگر گسترش‌ها نواحی ترجمه شونده زن را درگیر کنند مثل هانتینگتون منجر به تولید پروتئین‌های بد تا خوده می‌گردد. وقوع جهش‌ها باعث کسب عملکرد آسیب‌رسان می‌گردد. تکرارهای CAG باعث تولید پلی‌گلوتامین می‌شود و بنابراین به بیماری‌ها پلی‌گلوتامین می‌گویند که به صورت اختلال سیستم اعصاب است. تجمع پروتئین‌های بد تا خوده نمای معمول این بیماری‌ها است.

## ۲- بیماری‌های ناشی از جهش در زن‌های میتوکندری

زن‌های میتوکندری‌ها آنژیم‌های فسفوریلاسیون اکسیداتیو را کدگذاری می‌کنند. توارث DNA میتوکندری فقط از مادر می‌باشد زیرا تخمک حاوی اجزاء فراوان میتوکندری است. بنابراین مادر زن‌های میتوکندری را به تمام فرزندان مذکور و مؤنث منتقل می‌کند. این بیماری‌ها نادر هستند و اغلب اعضای وابسته به فسفوریلاسیون اکسیداتیو مثل CNS، قلب، عضلات اسکلتی، کبد و کلیه مبتلا می‌شوند.

سردسته این بیماری‌ها نوروپاتی اپتیک ارثی لبر نام دارد که به صورت از دست رفت رفت پیشرونده دوطرفه بینایی مرکزی مشخص می‌گردد و منجر به کوری می‌گردد.

## ۳- بیماری‌های ناشی از نواحی شناختداری شده: پرادر ویلی و آنجلمن

همه انسان‌ها دو رونوشت از هر زن از پدر و مادر به ارث می‌برند (البته به جز زن‌های کروموزوم‌های جنسی مردان). قبلًا تصور

این پیش‌جهش‌ها در هنگام ساختن تخمک (و نه اسپرماتوژن) می‌توانند به جهش کامل تبدیل شوند.

## پاتوژن

محصول زن FMR1 پروتئین FMRP است که پروتئین عقب‌ماندگی ذهنی است. وقتی تعداد تکرارهای سه‌گانه در این زن از ۲۳۰ بار بیشتر می‌شود، DNA ناحیه ۵' زن به صورت غیرمعمول متیله می‌شود و سپس متیلاسیون به سمت بالا و درون ناحیه پیش‌برنده زن گسترش می‌یابد. این امر باعث مهار رونویسی FMR1 می‌گردد. عدم وجود FMRP باعث اختلالات فنوتیپ می‌گردد.

FMRP یک پروتئین متصل به RNA است که از سیتوپلاسم به هسته منتقل و از آنجا به mRNA اختصاصی متصل می‌گردد و آنها را به اکسون‌ها و دندریت‌ها منتقل می‌کند. مجموعه FMRP-mRNA در سیناپس‌ها نقش حیاتی در تنظیم ترجمه mRNA‌های خاص دارد که در عملکرد سیناپسی نقش دارند.

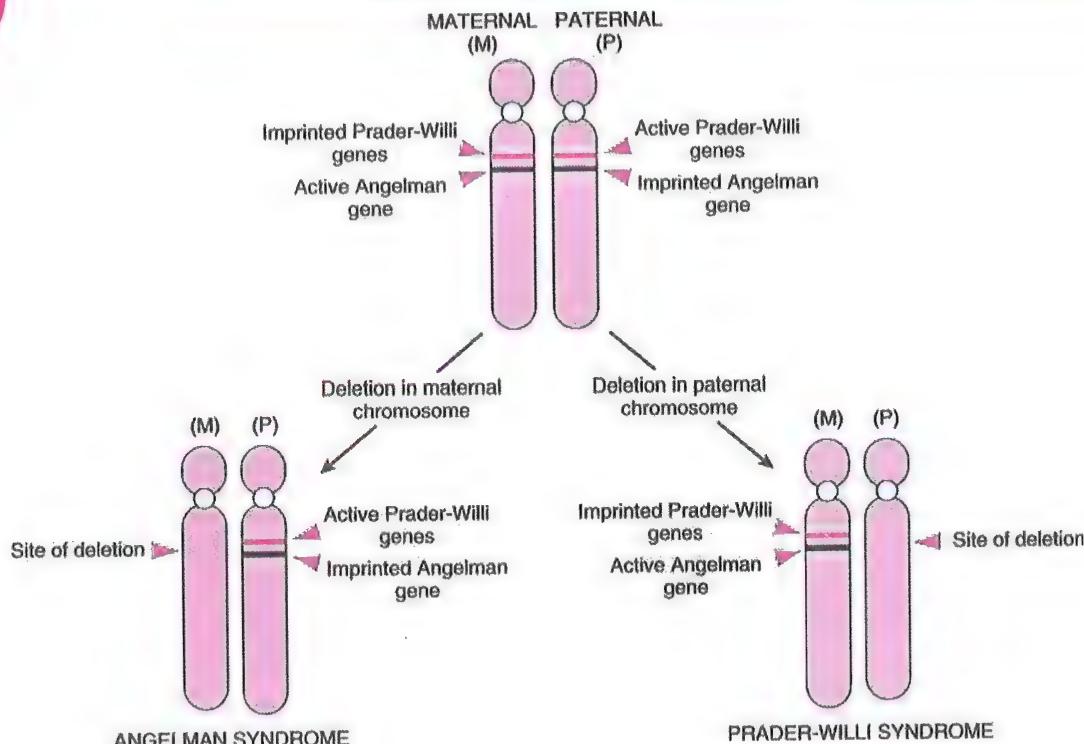
**نکته مهم:** با التیرین سطوح FMRP طبیعی در بیضه‌ها و مغز است.

## ترمور/آتاکسی شکننده

پیش‌جهش‌های ذکر شده CGG در زن FMR1 بی‌ضرر نیستند بلکه باعث فنوتیپی مجزا از X شکننده می‌شوند. این سندروم زمانی کشف شد که مشخص شد ۲۰٪ زنان ناقل این پیش‌جهش دارای اختلال شناختی خفیف و نارسایی زودرس تخدمان قبل از ۴۰ سالگی هستند و ۵۰٪ مردان ناقل یک سندروم نورودژنراتیو پیشرونده از دهه ۶ بعد دارند. این سندروم ترمور/آتاکسی X شکننده نام دارد که با لرزش‌های ارادی و آتاکسی مخچه‌ای مشخص می‌گردد و به پارکینسون تبدیل می‌گردد.

## پاتوژن

در این بیماری زن FMR1 به جای متیله‌شدن و خاموش‌شدن، به رونویسی ادامه می‌دهد. لذا mRNA‌های FMR1 حاوی CGG، آسیب‌رسان هستند و در هسته انکلوزیون‌های داخل سلولی تشکیل می‌دهند. mRNA‌های تجمع بافته، پروتئین‌های متصل به RNA را فرامی‌خوانند. تجمع پروتئین‌های غیرطبیعی در سلول باعث بیماری می‌گردد.



شکل ۷-۴. نمای دیاگرامی ژنتیک سندروم‌های انجلمن و پرادرولی

علائم آن عقب‌ماندگی ذهنی، هیپوتوونی، چاقی، دست و پاهای کوچک و هیپوگنادیسم هستند.  
**(B) انجلمن**

در این بیماران حذف همان ناحیه در کروموزوم مادری رخ می‌دهد. علائم آنها عقب‌ماندگی ذهنی و راه‌رفتن آتاکسیک و تشنج و خنده‌های نامتناسب هستند. به این بیماری سندروم عروسوک شاد نیز می‌گویند.

### پاتوژن

در پرادر ویلی مجموعه ژن‌هایی از کروموزوم مادری ۱۲q1۱-۱۵q1۲ نشان‌گذاری و خاموش شده‌اند ولی آلل پدری فعال است یک دسته از این ژن‌ها RNA هست‌تکنی کوچک شاخص و متعددی (SnoRNA) را کد می‌کند که در پردازش mRNA دخیل است. در صورت حذف آلل پدری بر اثر جهش، این بیماری رخ می‌دهد. بر عکس، در آنجلمن ژن‌های پدری خاموش می‌گردند و بنابراین آلل طبیعی مربوط به ژن UBE3A روی کروموزوم ۱۵

می‌شد که این دو رونوشت فرقی با هم ندارند ولی امروزه مشخص شده که در مورد چندین ژن تفاوت عملکردی بین رونوشت پدری و مادری وجود دارد.

این امر به دلیل روند اپی‌ژنتیک نشان‌گذاری ژنومی است که توسط آن ژن‌های همولوگ خاص در طی گامتوژن پدری و مادری به صورت متمایزی غیرفعال می‌گردد. نشان‌گذاری مادری به معنای خاموشی آلل مادری و نشان‌گذاری پدری به معنای خاموشی آلل پدری است. نشان‌گذاری با متیلاسیون پیش‌برنده ژن مشخص می‌شود که باعث خاموشی ژن می‌گردد. نشان‌گذاری در اسپرم یا تخمک رخ می‌دهد و سپس به صورت پایدار به تمام سلول‌های سوماتیک مشتق از زیگوت منتقل می‌گردد.

### سندروم پرادر ویلی

در ۷۵ تا ۶۰ درصد موارد حذف بینایینی باند ۱۲q1۲ در بازوی بلند کروموزوم ۱۵ قابل شناسایی است. در همه موارد، حذف کروموزوم ۱۵ پدری را درگیر می‌کند.

## جدول ۵-۷. علل مرگ با توجه به سن

میزان <sup>+</sup>	علل <sup>*</sup>	زیر ۱ سال
۵۸۲/۱	مالفورماسیون‌های مادرزادی، بدشکلی‌ها و اختلالات کروموزومی	اختلالات ناشی از دوران بارداری کوتاه و وزن کم زمان تولد سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار (SIDS) نوزادی که تحت تأثیر عوارض مادری بارداری قرار گرفته است تصادفات (خدمات غیرعمدی) نوزادی که تحت تأثیر عوارض جفتی، بند ناف و غشاها قرار گرفته است سپسیس باکتریایی نوزادان سندرم زجر تنفسی نوزادان بیماری‌های سیستم گردش خون خونریزی نوزادی
۲۴	۱-۴ سالگی	تصادفات (خدمات غیرعمدی) مالفورماسیون‌های مادرزادی، بدشکلی‌ها، اختلالات کروموزومی تجاوز (قتل)
۲۸/۳	۱-۴ سالگی	تومورهای بدخیم بیماری‌های قلبی #
۱۲/۵	۵-۹ سالگی	حوادث (اتفاقات غیرمتربقه) تومورهای بدخیم مالفورماسیون‌های مادرزادی، بدشکلی‌ها و اختلالات کروموزومی تجاوز (قتل) آفلواز و پنومونی
۱۵/۷	۱۰-۱۴ سالگی	حوادث (اتفاقات غیرمتربقه) تومورهای بدخیم آسیب عمدی به خود (خودکشی) تجاوز (قتل) مالفورماسیون‌های مادرزادی، بدشکلی‌ها، اختلالات کروموزومی

\* علل به ترتیب کاهش فراوانی، فهرست شده‌اند. تمام علل و میزان‌ها، براساس آمار ۲۰۰۸ (داده نهایی) و ۲۰۰۹ (داده اولیه) می‌باشند.

+ میزان‌ها تعداد موارد مرگ به ازای هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر جمعیت را در هر گروه سنی نشان می‌دهد.

# به جز بیماری‌های قلبی مادرزادی.

از مادر منتقل می‌شود. این ژن آنزیم یوبیکتین لیگاز را کد می‌کند که سایر پروتئین‌های سلولی را جهت تجزیه پروتئازومی مورد هدف قرار می‌دهد. حذف شدن این آل مادری در اثر چهش، باعث آنجلمن می‌شود. تظاهرات عصبی آنجلمن ناشی از فقدان بیان UB3EA در نواحی خاصی از مغز است.

**نکته مهم:** گاهی در سندرم پرادر ویلی هر دو کپی کروموزوم ۱۵ از مادر منشأ می‌گیرند. این حالت **دی‌زومی تک‌والدی** نام دارد. اگر هر دو کپی از پدر منشأ بگیرند آنجلمن ایجاد می‌شود. این موارد از نظر فنوتیپ مشابه موارد قبلی هستند.

## بیماری‌های کودکان

بیماری‌های ۴ هفته اول تولد بیشترین خطر مرگ را دارند. بین ۱ تا ۱۴ سالگی تصادفات مهم‌ترین علت مرگ هستند. ناهنجاری‌های مادرزادی بیشترین علت مرگ شیرخواران هستند.

## ناهنجاری‌های مادرزادی

نقایص ساختمانی هستند که در بدو تولد وجود دارند ولی ممکن است برخی از آنها تا سال‌ها بعد ظهور نکنند. میزان بروز آنها ۱ در ۳۳ تولد است.

## تعریف اصطلاحات مربوطه:

۱- **مالفورماسیون (تغییر شکل)** خطاهای اولیه در ریخت‌زایی هستند. آنها معمولاً چند عاملی هستند. در این موارد یک روند تکامل غیرطبیعی با منشأ داخلی وجود دارد مثل ناهنجاری‌های مادرزادی قلبی

۲- **گسیختگی‌ها** (disruption) در اثر تخریب ثانویه یک اندام یا ناحیه بدن که قبلاً از نظر تکاملی نرمال بوده است ایجاد می‌شوند. بنا بر این در اینجا اختلال با منشأ خارجی وجود دارد. مثلاً نوارهای آمنیونی حاصل از پارگی آمنیون، دور قسمت‌هایی از جنین حلقه زده و باعث گسیختگی اندام‌ها می‌شوند. گسیختگی‌ها ارثی نیستند.

۳- **بدشکلی‌ها** (deformity) آنها نیز اختلال با منشأ خارجی هستند و در ۲٪ نوزادان وجود دارند.

بدشکلی‌ها به دلیل تحت فشار قرار گرفتن موضعی یا منتشر جنین توسط نیروهای خارجی رخ می‌دهند. شایع‌ترین علت آنها محدودیت فضای رحم است چرا که در هفته ۳۸ تا ۳۵ سریع در اندازه جنین باعث محدودیت رحم می‌شود.

عواملی که احتمال فشار روی جنین را افزایش می‌دهند.

(A) عوامل مادری مثل اولین حاملگی، رحم کوچک، رحم

سیستم اعصاب مرکزی می‌گردد.  
 ۳ - داروی تالیدومید که قبلاً به عنوان آرامبخش مصرف می‌شد باعث مalfورماسیون اندام جنین می‌شد.

۴ - الکل. نوزادان مادران الکلی دچار سندروم جنینی الکلی می‌گردند که شامل عقبماندگی رشد، آنومالی صورت، میکروسفالی، شکاف پلکی کوتاه و هیپوپلازی فک فوقانی و اختلال روانی- حرکتی است.

۵ - نیکوتین دود سیگار در مادران باعث سقط خودبخودی، زایمان زودرس و اختلالات جفتی می‌گردد و در نوزادان باعث وزن کم و سندروم مرگ ناگهانی شیوخوار می‌گردد.

۶ - دیابت مادری زیرا هیپرگلیسمی باعث افزایش انسولین در بدن جنین و ایجاد ماکروزوومی، ارگانومگالی، افزایش توده عضلانی، آنومالی‌های قلبی و نقاچیں لوله عصبی و مalfورماسیون‌های CNS می‌گردد.

(C) **توارث مولتی‌فاکتوریال:** بیانگر ارتباط متقابل عوامل محیطی با زن‌ها است و شایع‌ترین علت مalfورماسیون‌های مادرزادی است. مثال آن شکاف لب و شکاف کام و نقاچیں لوله عصبی هستند.

**نکته مهم:** کاهش بروز نقاچیں لوله عصبی بر اثر مصرف اسید فولیک توسط مادر نشانه نقش عوامل محیطی در توارث مولتی‌فاکتوریال است.

### پاتوژن آنومالی‌های مادرزادی

دو اصل مهم در این مورد وجود دارد:

۱ - زمان‌بندی آسیب تراویزون اثر مهمی بر وقوع و نوع آنومالی دارد.

(A) در مرحله زودرس رویانی یعنی ۳ هفته اول پس از لقاح، عامل آسیبرسان یا باعث مرگ و سقط جنین می‌شود و یا اینکه به سلول‌های کمی آسیب رسانده و جنین دچار نقص نمی‌شود. (B) در بین هفته‌های ۳ تا ۹ (اندام‌زایی) بعد از لقاح رویان به تراویزون‌ها بی‌نهایت حساس است و حد اکثر حساسیت در هفته ۴ و ۵ است.

(C) در دوره جنینی (یعنی هفته ۹ تا تولد) رشد و بلوغ اندام‌ها بیشتر شده و کاهش حساسیت به تراویزون‌ها رخ می‌دهد. در این مرحله جنین مستعد تأخیر رشد یا آسیب به اندام‌های از قبل تشکیل شده است.

۲ - اثر متقابل بین تراویزون‌های محیطی و نقاچیں ژنتیکی وجود دارد، به طوری که آنومالی‌های ناشی از تراویزون‌ها، توسط

بدشکل، رحم دو شاخ و لیومیوم‌ها.  
 (B) عوامل جنینی مثل چندگلوبی، الیگووهیدرآمنیوس و پرزاپتاسیون غیرطبیعی جنین.

### ۴- توالی (Sequence)

مریبوط به چند ناهنجاری مادرزادی است که ناشی از اثرات ثانویه یک انحراف موضعی منفرد در اندام‌زایی هستند. عامل شروع کننده می‌تواند یک گسیختگی یا بدشکلی باشد. نمونه آن الیگووهیدرآمنیوس یا سندروم پاتر است.

الیگووهیدرآمنیوس (کاهش مایع آمنیوتیک) بر اثر نشت مژمن مایع آمنیوتیک، نارسایی رحمی- جفتی، هیپرتانسیون مادری، توکسمی حاملگی و عدم تشکیل کلیه در جنین رخ می‌دهد.

الیگووهیدرآمنیوس باعث فشار به جنین شده و باعث صورت پهنه، ناهنجاری دست و پا و درفتحی مفصل ران و اختلال رشد دیواره سینه و ریه‌ها در جنین می‌گردد.

۵ - سندروم مalfورماسیون به حضور چند نقص گفته می‌شود که نمی‌توان آنها را بر مبنای یک خطای اولیه منفرد محدود توجیه کرد. سندرم‌ها در اثر عامل واحد مثل عفونت ویروسی یا اختلالات کروموزومی خاص رخ می‌دهند.

۶- آززی یعنی فقدان سرواخ معمولاً در یک عضو احشایی

۷- آپلازی یعنی عدم تکامل یک اندام

۸- هیپوپلازی یعنی تکامل کمتر از حد طبیعی

۹- آترزی یعنی فقدان سرواخ معمولاً در یک عضو احشایی توخالی یا در یک مجارا مانند روده و مجرای صفوای

### علل ناهنجاری‌های مادرزادی

(A) **علل ژنتیکی** مثل سندرم داون، تری‌زومی‌ها، سندرم ترنر و کلاین فیلتر. اغلب اختلالات در طی گامتوژن رخ می‌دهند و خانوادگی نیستند. همچنین گاهی جهش‌های تک‌زنی عامل آنها هستند مثلاً در هولوپروزنسفالی (شایع‌ترین نقص تکاملی قسمت قدمی مغز و میانی صورت)، جهش حذف عملکرد در مسیرهای پیامرسان Hedgehog نقش اساسی داردند.

(B) **علل محیطی** مثل عفونت‌های ویروسی، داروها و پرتوتایی در حاملگی.

مثال‌ها عبارتند از:

۱ - سرخچه قبلاً علت مهمی بوده و باعث امبریوپاتی سرخچه‌ای و سرخچه مادرزادی می‌گردید.

۲ - عفونت مادر با ویروس زیکا باعث اختلال شدید

می‌شود. این اثر همان اثر مسیر Hedjhog است و سیکلولپامین مهارکننده این مسیر است.

۲ - والپریوئیک اسید یک داروی ضد تشنج و تراوتوزن است.

این دارو بیان فاکتورهای رونویسی هوموپاکس (HOX) را مختل می‌کند که این پروتئین در تکامل مهره‌ها و اندام‌های ساختارهای کرانیوفاشیال دخالت دارد. علائم بالینی جهش در ژن‌های HOX مشابه خصوصیات امپریوپاتی والپریوئیک اسید است.

۳ - اسید رتینوئیک تمام ترانس (مشتق ویتامین A) برای تکامل و تمايز ضروری است و فقدان آن در دوره جنینی باعث ناهنجاری چشم، ادراری تناسلی، قلبی، دیافراگم و ریه می‌شود. البته تماس با مقادیر زیاد آن هم تراوتوزن است و نوزادان متولد از مادران که در هنگام بارداری تحت درمان با اسید رتینوئیک بوده‌اند دچار امپریوپاتی اسید رتینوئیک می‌شوند، که شامل نتایج CNS، قلب و کرانیوفاشیال و شکاف لب و شکاف کام می‌باشد.

شکاف کام ناشی از اختلال در اجزای مسیر پیام‌رسانی TGF $\beta$  است.

### عفونت‌های حوالی تولد

عفونت‌ها از دو طریق در جنین و نوزاد ایجاد می‌شوند.

۱ - **صعودی** از طریق گردن رحم یا هنگام زایمان رخ می‌دهند مثلاً عفونت استرپتوكوک الfa همولیتیک و عفونت هرپس.

عفونت جنین با کوریوامینیونیت (التهاب پرده‌های جفتی) و فونیزیت (التهاب طناب نافی) همراه می‌گردد و باعث پنومونی و سپسیس و منژیت نوزادی می‌گردد.

۲ - **منتقله از راه جفت**. عفونت‌ها یا از طریق عبور از جفت به جنین می‌رسند که در هر زمانی ممکن است رخ دهد و یا از طریق انتقال خون مادر به جنین در طی زایمان مثل هپاتیت B و .HIV

عفونت‌های توکسیپلاسم، مalaria و ویروس‌ها و لیستریا و تریونما از طریق خون منتقل می‌شوند.

مهم‌ترین عفونت‌های منتقله از راه جفت TORCH هستند یعنی توکسیپلاسم، سرخچه، سیتومگالوویروس، هرپس و سایر میکروب‌ها مثل تریونما پالیدو.

- عفونت TORCH در اولیل بارداری باعث عوارض مزمن در شیرخواران مثل محدودیت رشد، عقب‌ماندگی ذهنی،

### جدول ۷-۶. علل مالفورماسیون‌های مادرزادی در انسان

علت	فرابانی	مالفورماسیون*	زنگیک
انحرافات کروموزومی	۱۰-۱۵	توارث مندلی	
توارث مندلی	۲-۱۰		
محیطی	۲-۳		
عفونت‌های مادری / جفتی			
سرخچه			
توکسیپلاسموز			
سیفیلیس			
عفونت سایتموگالوویروس			
عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی			
عفونت ویروس زیکا (Zika)			
بیماری مادری	۶-۸		
دیابت			
فیلیکتونوری			
اندوكربنوباتی‌ها			
داروها و مواد شیمیایی	۱		
الکل			
آناتاگونیست اسید فولیک			
آندروژن‌ها			
فی توئین			
تالیدو مید			
وارفارین			
۱۳ - سیس رتینوئیک اسید			
سایر موارد			
تشعشع	۱		
مولتی فاکتوریال	۲۰-۲۵		
ناشناخته	۴۰-۶۰		

\* تولد های زنده

نقایص ژنتیکی مورد هدف آنها در نسل‌های بعدی تکرار می‌شوند. مثال‌ها عبارتند از:

۱ - سیکلولپامین که یک تراوتوزن گیاهی است باعث هولوپروزن‌سفالی و وجود یک چشم منفرد در جنین در گوسفندان

است که به دلیل تشکیل غشاهاي در فضاهای هوایی نوزاد بیماری غشاء هیالن نیز نام دارد. علت اصلی آن نارسی نوزاد است.

علت کمتر شایع عبارتند از: استفاده از داروی آرامبخش مادر، آسیب به سر جنین در طی زایمان، آسپیراسیون خون یا مایع آمینویکی، هیپوکسی داخل رحمی ناشی از فشار پیچیدن بند ناف به دور گردن جنین.

### پاتوژن

RDS در ۶۰٪ نوزادان قبل از هفته ۲۸ رخ می‌دهد. علل مرتبط مهم جنس مذکور، دیابت مادر و زایمان سزارین می‌باشند. نقص اساسی در RDS، ناتوانی ریه نابالغ در تولید سورفاکتانت کافی است. سورفاکتانت مشکل از فسفولیپیدهای سطحی عمدتاً لسیتین (دی‌پالمیتیل فسفاتیدیل کولین) و دو گروه پروتئین است. سورفاکتانت توسط پنوموسیت‌های نوع ۲ تولید می‌شود و به سرعت با تنفس نوزاد سطح آلوئل‌ها را پوشانده و کشنش سطحی را کاهش می‌دهد و فشار مورد نیاز برای باز نگهداشتن آلوئل‌ها را کاهش می‌دهد. ریه مبتلا به کمبود سورفاکتانت تمايل به کلایپس دارد. بنابراین شیرخوار سریعاً از تنفس خسته می‌شود و آنلکتازی منتشر ایجاد می‌گردد. هیپوکسی حاصل از آن باعث آسیب اپی‌تیلیال و اندوتیلیال و تشکیل غشاء هیالن می‌گردد.

### عوامل تنظیم‌کننده سورفاکتانت

هورمون‌ها ساخته شدن سورفاکتانت را تنظیم می‌کنند. کورتیکواستروئیدها تشکیل سورفاکتانت را تحریک می‌کنند و خطر RDS را کاهش می‌دهند. بر عکس انسولین بالای نوزادان مادران دیابتی، ساخته شدن سورفاکتانت را مهار می‌کند. زایمان طبیعی تولید سورفاکتانت را تحریک می‌کند. در سزارین سورفاکتانت کمتر است و خطر RDS بیشتر است.

### تظاهرات بالینی و درمان

به میزان بلوغ وزن زمان تولد و شروع درمان وابسته است. اصولاً در این نوزادان کلایپس ریه و آنلکتازی منتشر و هیپوکسی رخ می‌دهد که باعث RDS می‌گردد. تمرکز اصلی درمان بر القاء بلوغ ریه جنین و به تأخیر انداختن زایمان است تا بلوغ ریه جنین کامل شود. آنالیز فسفولیپیدهای مایع آمینویک، سطح سورفاکتانت موجود در

کاتاراکت و آنومالی‌های مادرزادی قلبی می‌شوند.

- عفونت TORCH در اوخر بارداری باعث انسفالیت، کوربیوآمنیونیت، هیپاتوسپلنومگالی، پنومونی و میوکاردیت می‌گردد.

### نارسی نوزاد و محدودیت رشد جنین

نارس بودن به تولد نوزاد قبل از هفته ۳۷ گفته می‌شود و دومین علت شایع مرگ نوزادی پس از آنومالی‌های مادرزادی است.

مهمنترین عوامل خطر نارسی عبارتند از: پارگی زودرس غشاها، عفونت داخل رحمی، کوربیوآمنیونیت، اختلالات ساختاری رحم و جفت و حاملگی چندقاوی.

عوارض مهم نارسی عبارتند از:

۱- سندروم زجر تنفسی نوزادان یا بیماری غشاء هیالن

۲- انتروكولیت نکروزان

۳- سپسیس

۴- خونریزی داخل بطن و ماتریکس زایا

۵- تأخیر تکامل نوزاد

**نکته:** نوزادان نارس دارای وزن تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم هستند. گاهی نوزادانی که در زمان طبیعی متولد می‌شوند وزن کمتر از معمول دارند که این حالت محدودیت رشد داخل رحمی (SGA) نام دارند.

علل SGA عبارتند از:

۱- ناهنجاری‌های جنینی مثل اختلالات کروموزومی، آنومالی‌های مادرزادی و عفونت‌های مادرزادی. در این حالت معمولاً محدودیت رشد قرینه است.

۲- ناهنجاری جفتی مثل جفت سرراهی و کنده‌شدن جفت یا انفارکتوس جفت. در این حالت محدودیت رشد جنین غیرقیرینه است. یعنی مغز در مقایسه با ارگان‌های داخلی مثل کبد دست نخورده است.

۳- فاکتورهای مادری: این گروه شایع‌ترین علل SGA هستند. مثال‌های مهم شامل پرها کلامپسی و فشارخون مادری و اختلالات انعقادی اکتسابی یا ارثی مادری هستند.

موارد قابل پیشگیری مادری شامل سوئمصرف مواد مخدر، مصرف الکل و کشیدن سیگار و داروهایی مثل فنی‌توئین و سوئتندیزیه مادر (مخصوصاً هیپوگلیسمی طولانی مدت) می‌باشند.

### سندروم زجر تنفسی نوزادان

شایع‌ترین علت زجر تنفسی نوزادان سندروم زجر تنفسی (RDS)

هستند که باعث تخریب بافتی می‌شوند. واسطه‌های التهابی نیز مؤثرند که مهم‌ترین آنها فاکتور فعال کننده پلاکتی (PAF) است که باعث افزایش نفوذپذیری مخاطی و افزایش آپوپتوز انتروپویت‌ها و اختلال در اتصالات محکم بین سلولی است.

### علائم بالینی

عمدتاً بیماری ایلئوم انتهایی و سکوم و کولون راست را درگیر می‌کند. قطعه مبتلا متسع و شکننده بوده و احتقان دارد و ممکن است گانگرن شده باشد. ممکن است سوراخ‌شدن روده و پریتونیت دیده شود. سیر بالینی با شروع مدفوع خونی و اتساع شکمی و کلپس گردش خون می‌باشد. در گرافی شکم گاز در جدار روده (پنوماتوز روده‌ای) دیده می‌شود.

### ریفت‌شناسی

نکروز انعقادی دیواره‌ای یا مخاطی روده، زخم، کلونیزاسیون باکتری‌ها و حباب گاز در زیرمخاط وجود دارند. شواهد ترمیم مثل بافت گرانولاسیون و فیروز مدت کوتاهی بعد از بهبودی دیده می‌شوند.

### درمان

اغلب در صورت تشخیص زودرس به صورت محافظه کارانه است، اما بسیاری موارد (۲۰ تا ۶۰ درصد) نیاز به برداشتن قطعه نکروتیک است. NEC با مرگ و میر بالای همراه است و شیرخواران زنده مانده دچار فیروز و تنگی می‌شوند.

### سندروم مرگ ناگهانی شیرخوار (SIDS)

SIDS یعنی مرگ ناگهانی و غیرمنتظره شیرخوار با سن زیر یک سال که علت مرگ بعد از ارزیابی دقیق و اتوپسی کامل و بررسی شرح حال بالینی نامشخص بماند.

اگر در اتوپسی یک علت مشخص یافت شود SUID نام دارد.

مرگ عمدتاً در هنگام خواب رخ می‌دهد و نام دیگر آن مرگ در گهواره است.

SIDS علت اصلی مرگ بین سین ۱ ماه و یک سالگی است و سومین علت مرگ در کل شیرخوارگی پس از انومالی‌های مادرزادی و نارسی است.

در اکثر موارد شیرخوار کمتر از ۶ ماه است. وجود سابقه در

آلتوول‌ها را تخمین می‌زند. استفاده پروفیلاکتیک از سورفاکتانت در هنگام تولد برای نوزادان نارس سودمند است. موارد بدون عارضه در طی ۳ تا ۴ روز ببود می‌باشد. معمولاً نوزادان نیازمند اکسیژن با غلظت بالا هستند که با اوتیلیاتور تجویز می‌شود. درمان با کورتیکوس استروئیدها نیز باعث القای بلوغ ریه جنین می‌گردد.

### عوارض درمان با اکسیژن در نوزادان

۱- فیروپلازی خلف عدسي یا رتینوپاتی نوزادان نارس. استفاده از اکسیژن باعث مهار تولید VEGF می‌گردد و سلول‌های اندوتیال آپوپتوز می‌شوند. در مرحله بازگشت به هوای آناتاق، سطوح VEGF افزایش یافته و باعث تشکیل عروق جدید در شبکیه می‌شود.

۲- دیسپلازی ریوی-برونشی شدید که به دلیل اکسیژن زیاد، هایپرولیاسیون، نارس بودن، سایتوکاین‌ها، اختلال در تکامل عروقی و کاهش دیواره‌دار شدن آلتوول‌ها ایجاد می‌گردد. سایر عوارض در نوزادان بهبود یافته از RDS شامل بازماندن مجازی شریانی (PDA) و خونریزی داخل بطی و انتروکولیت نکروزان می‌باشند.

### RDS

ریه‌ها اندازه طبیعی دارند. ولی سنگین و بی‌هوا هستند. ریه‌ها رنگ ارغوانی لکه‌دار دارند. در میکروسکوپی، بافت توپر با آلتوول‌های تکامل نیافته دیده می‌شود که اغلب آلتوول‌ها دچار کلپس شده‌اند. در مراحل اولیه بقایای سلولی نکروتیک در برونشیول‌های انتهایی و مجازی هواهی هیالن برونشیول‌های تنفسی و بعدی غشاهای اکوزینوفیلی هیالن برونشیول‌های تنفسی و مجازی و آلتوول‌ها را می‌پوشاند. این غشاهای حاوی سلول اپی‌تیال نکروتیک همراه با پروتئین‌های پلاسمایی هستند. فقدان واکنش نوتروفیلی نیز دیده می‌شود. در مراحل بعد تکثیر پنوموستیت‌های نوع ۲ و فیروز بینایی دیده می‌شود.

### انتروکولیت نکروزان (NEC)

عمدتاً در نوزادان نارس رخ می‌دهد. بروز آن با سن حاملگی نسبت معکوس دارد. NEC ۱۰ نوزاد نارس (با وزن تولد بسیار پایین زیر ۱۵۰۰ گرم) رخ می‌دهد.

### پاتوژن

نارس بودن و تغذیه روده‌ای نوزاد و همچنین باکتری‌ها مؤثر

است. این بیماری می‌تواند به صورت ادم منتشر و کشنده باشد (هیدرопس جنینی) یا به صورت درجات خفیف افیوزن جنب و صفاق و تجمع مایع در پشت گردن باشد مثل کیستیک هیگروم، امروزه علل غیرایمنی شایع‌ترین هستند (مثل نقايسه کروموزومی و قلبی عروقی).

### هیدرопس ایمنی

یک بیماری همولیتیک با واسطه آنتی‌بادی در نوزادان است که در اثر ناسازگاری گروه خونی مادر و جنین ایجاد می‌شود. در این حالت جنین آنتی‌ژن‌های سلول‌های قرمز پدر را به ارث می‌برد که برای مادر بیگانه هستند. شایع‌ترین علل ایمنی Rh و ABO هستند.

در گروه Rh فقط آنتی‌ژن D عامل این بیماری است. سلول‌های قرمز جنین ممکن است در سه ماه آخر حاملگی یا در جوانان زایمان به خون مادر وارد شوند. بنابراین مادر حساس شده و آنتی‌بادی تولید می‌کند که از جفت عبور کرده وارد جنین شده و باعث لیز گلbul‌های قرمز جنین شود و در نتیجه آنمی‌پیش‌روندۀ در جنین همراه با ایسکمی بافتی و نارسایی قلبی داخل رحمی و تجمع مایع محیطی (ادم) رخ می‌دهد. انتهای این مسیر نارسایی قلبی است.

چند عامل روی پاسخ ایمنی مادر تأثیر دارند:

- ۱ - وجود هم‌زمان ناسازگاری ABO مادر را در برابر ایمن‌سازی Rh محافظت می‌کند زیرا ایزوهم‌گلوبولین‌ها (آنتی A یا آنتی B) بالافاصله گلbul قرمز را حذف می‌کنند.
- ۲ - پاسخ آنتی‌بادی به مقدار آنتی‌ژن بستگی دارد. بیماری همولیتیک زمانی که بیشتر از ۱ میلی‌لیتر گلbul قرمز Rh مثبت وارد خون مادر شود رخ می‌دهد.
- ۳ - ایزووتیپ آنتی‌بادی مهم است. زیرا IgM قادر به عبور از جفت نیست ولی IgG می‌تواند عبور کند. اولین مواجهه مادر با Rh جنین باعث تولید IgM می‌شود و بنابراین بیماری همولیتیک در حاملگی اول بسیار ناشایع است. مواجهه در حاملگی دوم یا سوم پاسخ IgG سریع ایجاد می‌کند.

### درمان

به مادران Rh منفی در ۲۸ هفتگی و طی ۷۲ ساعت پس از زایمان نوزاد Rh مثبت، ایمونوگلوبولین Rh IgG (RhIg) تجویز می‌شود که باعث مسدود کردن محل آنتی‌ژن روی گلbul قرمز جنین شود.

فرزنده قبلی شناس و قوع آن را ۵ برابر بالا می‌برد. حتماً باید کودک‌آزاری تروماییک رد شود.

### پاتوژن

SIDS چند عاملی است و سه عامل در آن دخیل هستند:

۱ - شیرخوار آسیب‌پذیر

۲ - دوره تکاملی بحرانی در حفظ هموستاتیک

۳ - علل استرس‌زای بروونزاد

SIDS به دلیل تکامل تأخیری در کنترل قلبی عروقی و بیداری ایجاد می‌شود. در حالت طبیعی ساقه مغز و بصل النخاع در پاسخ بیداری بدن در برابر آزارها مثل هیپوکسی و استرس دمایی و هایپرکاربی دخالت دارند. سیستم سروتونین بصل النخاع در این پاسخ و سایر اعمال کلیدی مثل فشارخون و تنفس دخالت دارد. بنابراین اختلالات در مسیرهای پیام‌رسانی سروتونین ساقه مغز باعث SIDS می‌شود.

مهم‌ترین عوامل خطر محیطی قابل اصلاح SIDS، خوابیدن به روی شکم، خوابیدن روی سطح نرم و استرس دمایی هستند. زیرا پاسخ بیداری در این موارد ضعیفتر است. بنابراین مهم‌ترین توصیه، خواباندن شیرخوار به پشت است.

**نکته:** علل مشخص باعث SUID می‌شوند که عفونت‌ها مثل میوکاردیت ویروسی و پنومونی شایع‌ترین علل SUID هستند و بعد از آنها آنومالی‌های مادرزادی و علل ژنتیکی قرار دارند.

یکی از علل ژنتیکی SUID اختلال اکسیداسیون اسید چرب در میتوکندری به دلیل نقص در آنزیم‌های اکسیداتیو اسید چرب است. شایع‌ترین این آنزیم‌ها کمبود آسیل کوآنزیم A دهیدروژناز است. همچنین جهش در کانال سدیم و پتاسیم قلب و طولانی شدن QT باعث آریتمی قلبی می‌گردد.

### ریفت‌شناسی SIDS

۱ - وجود پتشی‌های متعدد شایع‌ترین یافته (۸۰٪ موارد) در اتوپسی است که در تیموس، پلور احشایی و جداری و پریکارد دیده می‌شود.

۲ - ریه‌ها محتقن و پرخون بوده و ادم ریوی وجود دارد.

۳ - هیپوپلازی هسته قوسی و اختلالات کمیتی در نورون‌های ساقه مغز دیده می‌شود.

### هیدرопس جنینی

به معنای تجمع مایع ادم در جنین در طی رشد داخل رحمی

## جدول ۷-۷. عوامل مرتبط با سندروم مرگ ناگهانی شیرخوار (SIDS)

والدین	محیط
سن پایین مادر (زیر ۲۰ سال)	- خواهیدن در وضعیت دم
سیگارکشیدن مادر در طی بارداری	- خواهیدن روی سطوح نرم
سُؤاستفاده از داروها در هر کدام از والدین، مخصوصاً مصرف ماری‌جوآنا	- هیبرترمی
فواصل کوتاه بین حاملگی‌ها	- خواهیدن همراه والدین در سه ماهه اول زندگی
عدم وجود یا با تأخیر بودن مراقبت‌های قبل از تولد	اختلالات بعد از مرگ که در موارد مرگ ناگهانی غیرمنتظره
گروه اجتماعی - اقتصادی پایین	شیرخوار (SUID) یافت شده است.
شیرخوار	عفونت‌ها
نژاد آمریکایی هندی تبار یا آمریکایی آفریقایی تبار (عوامل اقتصادی اجتماعی)	میوکاردیت و بروسوی
ریبو	برونکوپونومونی
زودرس‌بودن و یا وزن کم زمان تولد	آنومالی‌های مادرزادی تشخیص داده نشده
جنس مذکور	تنگی مادرزادی آنورت
حاصل تولد چند قلوبی	منشاً گرفتن نادرست شریان کروونر چپ از شربان ریوی
SIDS در خواهر با برادر قبلی	کودک‌آزاری تروماتیک
عفونت تنفسی اخیر	خفه‌کردن عمدی (فرزندهشی)
پلی‌مورفیسم‌های رده زایا در ژن‌های سیستم عصبی اتونوم	نقایص ژنتیکی و متابولیک
مشخص می‌کنند، نشان دهد. به این موارد نباید با قاطعیت برچسب "SIDS" زده شود.	سندروم QT طولانی (جهش‌های SCNQ1 و SCN5A)
مشخص می‌کنند، نشان دهد. به این موارد نباید با قاطعیت برچسب "SIDS" زده شود.	اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب (جهش‌های MCAD، LCHAD)
مشخص می‌کنند، نشان دهد. به این موارد نباید با قاطعیت برچسب "SIDS" زده شود.	(SCHAD)
مشخص می‌کنند، نشان دهد. به این موارد نباید با قاطعیت برچسب "SIDS" زده شود.	کاردیومیوپاتی هیستیوستیوئید (جهش‌های MTCYB)
مشخص می‌کنند، نشان دهد. به این موارد نباید با قاطعیت برچسب "SIDS" زده شود.	پاسخ التهابی غیرطبیعی (حذف‌های نسبی در C4b و C4a)

\* SIDS، تنها علت SUID‌ها نیست، بلکه با رد سایر علل، تشخیص داده می‌شود. بنابراین انجام اتوپسی می‌تواند یافته‌هایی را که علت SUID را مشخص می‌کنند، نشان دهد. به این موارد نباید با قاطعیت برچسب "SIDS" زده شود.

C4، جزء ۴ کمپلمن: KCNQ1؛ کانال پتانسیم با دروازه ولتاژی؛ LCHAD: ۳-هیدروکسی اسیل کوآنزیم A دهیدروژناز زنجیره بلند؛ MCAD، آسیل کوآنزیم A دهیدروژناز با زنجیره متوسط؛ MTCYB، سیتوکروم b میتوکندری؛ SCHAD: ۳-هیدروکسی اسیل کوآنزیم A دهیدروژناز زنجیره کوتاه؛ کاتال سدیمی با دروازه ولتاژی. SCN5A

آنچه بادی IgG علیه گروه A و B هستند و بنابراین حتی اولین نوزاد نیز دچار بیماری همولیز می‌گردد.

روش مؤثری برای جلوگیری از ناسازگاری ABO وجود ندارد.

### هیدروپس غیرایمنی

علل آن عبارتند از:

۱ - علل ساختاری قلبی عروقی و اختلالات عملکردی قلب مثل آریتمی‌ها که باعث نارسایی قلب جنینی و هیدروپس می‌شوند.

در حال حاضر ناسازگاری Rh بسیار شیوع کمی دارد. بنابراین امروزه شایع‌ترین بیماری همولیتیک نوزادان ناشی از ناسازگاری ABO است. اگرچه ناسازگاری ABO در ۲۰ تا ۲۵ درصد حاملگی‌ها رخ می‌دهد، ولی بخش کمی از نوزادان دچار بیماری همولیتیک می‌شوند و شدت آن بسیار کمتر از ناسازگاری Rh است.

بیماری ABO فقط در نوزادان با گروه خونی A و B رخ می‌دهد که مادر O دارند. اما به دلایل نامشخص، برخی زنان گروه خونی O، حتی بدون حساس‌سازی قبلی هم دارای

پاروویروس را در پیش‌سازهای اریتروئیدی مغز استخوان مشاهده کرد.

### ریفت‌شناسی

۱- هیدروپس جنینی شدیدترین تظاهرات را دارد و در موارد خفیف ادم در حفرات، افیوزن جنبی و صفاقی و تجمع مایع در پشت گردن دیده می‌شود.

۲- وجودنماهای پس‌مورفیک نشانه‌اختلالات کروموزومی است.

۳- بزرگی کبد و طحال و نارسایی قلبی دیده می‌شود.

۴- هیپرپلازی جبرانی پیش‌سازهای اریتروئیدی در مغز استخوان (به استثنای کم‌خونی آپلاستیک پاروویروس)

۵- خونسازی خارج مغز استخوان در کبد و طحال و کلیه‌ها و ریه‌ها و غدد لنفاوی و قلب

۶- افزایش اریتروبلاست‌های نابالغ و نورموبلاست‌ها در گردش خون که اریتروپلاستوز جنینی نام دارد.

۷- افزایش بیلی‌روین جنین و نوزاد (معمولًا بالای ۲۰mg/dL در شیرخواران رسیده) که باعث آسیب دستگاه اعصاب مرکزی می‌شود. بیلی‌روین غیرکوئنزوگه وارد مغز شده و در گانگلیون‌های قاعده‌ای و ساقه مغز رسوپ می‌کند و به آنها نمای زدرنگ می‌بخشد که کرن‌ایکتروس نام دارد. بیلی‌روین برای بافت مغز سمی است.

### تشفیف و درمان

تست کومبیس مستقیم نشانگر وجود آنتی‌بادی مادری روی گلوبول‌های قرمز جنین است که روی بند ناف جنین انجام می‌شود.

می‌توان با استفاده از DNA آزاد جنین در خون مادر وضعیت Rh جنین را مشخص کرد. همولیز شدید داخل رحمی با ترانسفوزیون داخل عروقی جنین و زایمان زودتر از موعد قابل درمان است. بعد از تولد فنتوتراپی باعث کاهش سطح بیلی‌روین می‌شود. تجویز Rh Ig از وقوع هیدروپس در حاملگی‌های بعدی جلوگیری می‌کند.

نکته: در موارد کشنده هیدروپس، تعیین علت آن و بررسی کروموزومی الزامی است.

### تومورهای شیرخوارگی و کودکی

تومورهای بدخیم دومین علت مرگ کودکان سن ۴ تا ۱۴ سالگی هستند.

### جدول ۷-۸. علل عمدۀ هیدروپس جنینی\*

قلبی عروقی
مالفورماسیون‌ها
تاکی‌آریتمی‌ها
نارسایی با بروند بالا
کروموزومی
سندرم ترنس
تری‌زومی ۲۱، تری‌زومی ۱۸
علل توراسیک
مالفورماسیون آدنوماتوئید سیستیک
هرنی دیافراگماتیک
آنی جنینی
α-تالا‌سمی هموزیگوت
پاروویروس B19
هیدروپس با واسطه اینمی (ناسازگاری Rh و ABO)
حامگی دوقلوئی
ترانسفوزیون قل به قل
عفونت‌ها (به جز پارووویروس)
سیتومنگالوویروس
سیفلیس
توکسپلاسموزیس
مالفورماسیون‌های ادراری - تناسلی
تومورها
اختلالات متابولیک / ژنتیک
* علت هیدروپس جنینی ممکن است تا ۲۰٪ موارد نامشخص ("ایدیوپاتیک") باشد.

کاریوتیپ سندرم ترنس و تری‌زومی ۲۱ و ۱۸ هم به دلیل ناهنجاری قلبی باعث هیدروپس جنین می‌شوند. سندرم ترنس می‌تواند باعث اختلال درناز لفافی گردن و هیگروم کیستیک گردد.

۲- کم‌خونی جنینی به دلیل غیر از ناسازگاری ABO و Rh که شایع‌ترین عامل آن آلفا‌تالا‌سمی هموزیگوت است.

۳- عفونت جفتی با پاروویروس B19 این ویروس وارد پیش‌سازهای اریتروئیدی (نورموبلاست‌ها) می‌شود و باعث مرگ سلول‌ها و ایجاد کم‌خونی آپلاستیک می‌شود.

نکته بسیار مهم: می‌توان انکلوزیون‌های داخل هسته‌ای

جدول ۷-۹. نئوپلاسم‌های بدخیم شایع شیرخوارگی و کودکی

۰ سالگی	تومورهای CNS	۵-۹ سالگی	تومورهای CNS	۱۰-۱۴ سالگی
لوسمی	لوسمی	سارکوم بافت نرم	سارکوم بافت نرم	کارسینوم هپاتوسولار
رتینوبلاستوم	رتینوبلاستوم	نوروبلاستوم	نوروبلاستوم	سارکوم استئوژنیک
نوروبلاستوم	نوروبلاستوم	کارسینوم هپاتوسولار	کارسینوم تیروئید	کارسینوم هپاتوسولار
تومور ویلمز	تومورهای CNS	سارکوم بافت نرم	سارکوم بافت نرم	بیماری هوچکین
هپاتوبلاستوم	لنزوم	تومور یوتینگ	تومورهای CNS	سارکوم بافت نرم (به خصوص رابدومیوسارکوم)
تراتوم	تراتوم	CNS	تومورهای CNS	
تومورهای CNS		لنزوم		

### شایع‌ترین تراatom کودکی، تراومهای ساکروکوکسیژنال

هستند (۴۰٪ موارد).

**نکته مهم:** ۱۰٪ تراومهای ساکروکوکسیژنال با ناهنجاری مادرزادی و نقاچیں اولیه پسین روده و ناحیه کلواک و سایر نقاچیں خط وسط مثل مننگوسل و اسپینتا بینیدا همراهند.

**نکته مهم:** تراومهای شیرخواران زیر ۴ ماهه اغلب خوش‌خیم هستند ولی در سنین بالاتر شیوع ضایعات بدخیم بیشتر می‌شود.

### تومورهای خوش‌خیم

**۱- همانزیومها** شایع‌ترین نئوپلاسم‌های شیرخوارگی هستند. هر دو نوع کاورنو و مویرگی دیده می‌شوند. اغلب پرسلول بوده و روی پوست سر و صورت قرار دارند و توده‌هایی به رنگ قرمز- آبی رنگ مسطح یا برآمده ایجاد می‌کنند.

در بسیاری موارد همانزیومها پسرفت می‌کنند.

**نکته مهم:** به همانزیوم‌های مسطح بزرگ خال شرابی (port wine) گفته می‌شود.

**نکته مهم:** همانزیوم‌ها به ندرت تظاهر اختلال ارثی مثل سندرم فون‌هیل لیندو هستند. گاهی همانزیوم‌های کاورنو با ضایعات CNS همراهند که در این موارد جهش در ژن‌های CCM رخ می‌دهد.

**۲- لفانزیومها:** معادل لنفاوی همانزیوم هستند. ممکن است روی پوست یا نواحی عمقی گردن، زیریغل، مدیاستن و خلف صفاق دیده شوند.

در بررسی میکروسکوپی فضاهای کیستی و کاورنو هستند که با پوشش اندوتیال پوشیده شده و توسط دسته‌های لنفوئید احاطه شده‌اند و حاوی مایعات کهربنگ هستند. گاهی لفانزیوم‌ها به ساختارهای مدیاستن گسترش می‌یابند.

### ۳- تراatom‌ها:

(A) ممکن است ضایعات کاملاً تمایز یافته کیستیک خوش‌خیم باشند (تراatom بالغ) (۷۵٪ موارد).

(B) ممکن است ضایعات بینایینی (تراatom نابالغ) باشند (۱۳٪ موارد).

(C) ممکن است تراatom بدخیم و معمولاً مخلوط با سایر اجزای تومورهای زایا مثل تومور سینوس اندودرمی باشند (۱۲٪ موارد).

### ریفت‌شناسی

۱- اکثر تومورهای کودکان نماهای میکروسکوپی بدروی (primitive) (دارند).

۲- بسیاری از آنها تومورهای سلول کوچک گرد آبی رنگ (small round blue) هستند.

۸- سودوروزت هومر رایت در تومور دیده می‌شود که در آن سلول‌های تومووال در اطراف فضای مرکزی به صورت هم‌مرکز قرار دارند، ولی در این فضای لومن حقیقی وجود ندارد.

۹- در میکروسکوپ الکترونی گرانول‌های ترشحی کوچک سیتوپلاسمی متصل به غشاء حاوی کاته‌کولا مین دیده می‌شوند.

۱۰- در ایمونوهیستوشیمی، انولاز اختصاصی نورون (NSE) مثبت است.

بعضی از نئوپلاسم‌ها نشانه‌های بلوغ را به صورت خودبخودی پس از درمان نشان می‌دهند و سلول‌های بزرگ با سیتوپلاسم فراوان همراه با هسته بزرگ وزیکولی و هستک واضح دارند که در واقع یک سلول گانگلیون می‌باشد.

اگر گانگلیون‌ها مخلوط با نوروبلاست‌های بدی باشند تومورها گانگلیونوروبلاستوم نام دارند و اگر بافت فقط حاوی سلول‌های گانگلیون بزرگ باشد گانگلیونوروم نام دارد. بلوغ نوروبلاست‌ها به سلول‌های گانگلیون معمولاً با ظهور سلول‌های شوان همراه است.

### سیر بالینی و پیش‌آگهی

مهم‌ترین عوامل در پیش‌آگهی، مرحله تومور و سن بیمار است.

۱- تبیین مرحله تومور

مرحله ۴S دارای پیش‌آگهی عالی است، البته اکثر موارد تومور (۶۰٪ تا ۸۰٪) در مرحله ۳ تا ۴ است که پیش‌آگهی ضعیف دارند.

۲- سن کوچکتر از ۱۸ ماه پیش‌آگهی بهتری دارد.

۳- شواهد استرومای شوانی و تمایز گانگلیونی پیش‌آگهی بهتری دارند.

۴- تقویت انکوژن N-Myc با پیش‌آگهی بدتر همراه است.

روی بازوی کوتاه کروموزوم ۲ قرار دارد و در ۲۵ تا N-Myc ۳۰٪ تومورهای اولیه پیشرفتی وجود دارد. تقویت N-Myc خود را به صورت کروموزوم‌های کوچک دوتایی و یا مناطق رنگ‌آمیزی شده همگن روی کروموزوم‌های دیگر نشان می‌دهند.

هر چه تعداد کپی‌های N-Myc بیشتر باشد پیش‌آگهی بیماری بدتر است.

تقویت N-Myc مهم‌ترین اختلال ژنتیکی مورد استفاده در طبقه‌بندی تومورهای نوروبلاستیک است و به صورت مستقل پیش‌آگهی تومور را بدتر می‌کند.

۳- ظاهرات ارگانوژن اختصاصی منشأ تومور را نشان می‌دهند. سه تومور شایع کودکی نوروبلاستوم، رتینوبلاستوم و ویلمز هستند.

### نوروبلاستوم

تومور گانگلیون‌های سپاتیک و مدولای آدرنال است که از ستیغ عصبی ابتدایی مشتق می‌شوند. نوروبلاستوم مهم‌ترین عضو این خانواده است و دومین تومور توپیر کودکی بعد از تومورهای مغز است و ۷ تا ۱۰٪ نئوپلاسم‌های کودکان و ۵٪ بدحیمی‌های دوره شیرخوارگی را شامل می‌شود.

### پاتوزن

اغلب تومور به صورت تک‌گیر است ولی ۱ تا ۲٪ موارد خانوادگی با توارث اتوژوم غالب هستند. چهش‌های رده زایا در ژن کیناز لنفوام آنابلاستیک (ALK) با استعداد خانوادگی نوروبلاستوم مرتبط است. چهش‌های سوماتیک کسب عملکرد در ژن ALK نیز در ۸٪ تا ۱۰٪ موارد تک‌گیر مشاهده می‌شود. وجود ALK با پیش‌آگهی بد همراه است.

### ریفت‌شناختی نوروبلاستوم

۱- در کودکی ۴۰٪ موارد از منشأ مدولای آدرنال هستند و ۲۵٪ موارد ناحیه پاراورتبرال و ۱۵٪ از مدیاستن خلفی و مابقی از سایر زنجیره سپاتیک هستند.

۲- از نظر ظاهری از ندول‌های ریز تا توده‌های بالای ۱kg متغیر است.

۳- بعضی از آنها کپسول فیبروزی و مجزا دارند ولی بقیه ارتشاگی هستند و به کلیه‌ها و ورید کلیوی و آورت و ورید اجوف تهاجم می‌کنند.

۴- در برش عرضی تومور، بافت شبیه مغز، خاکستری-سفید و نرم دیده می‌شود. گاهی مناطق خونریزی و کیستیک و نکروز دارند.

۵- تومور از سلول‌های کوچک با ظاهر بدی و هسته گرد پررنگ و سیتوپلاسم مختصر و حدود سلولی نامشخص به شکل صفحات توری سلولی تشکیل شده است.

۶- فعالیت میتووزی، کاریورکسی و پلئومورفیسم بالاست.

۷- در زمینه تومور مواد رشته‌ای شکل اثوزینوفیلی (نوروبیل) دیده می‌شود که ناشی از زواید عصبی نوروبلاست‌های اولیه است.

## جدول ۱-۷. سیستم مرحله‌بندی بین‌المللی نوروپلاستوم

مرحله ۱	تومور محدود که در ظاهر کاملاً برداشته شده، با یا بدون بیماری باقی‌مانده میکروسوکوپی؛ عقده‌های لنفاوی غیرچسبنده همان طرف از جهت تومور منفی است (عقده‌های متصل به تومور اولیه، ممکن است درگیری توموری داشته باشد).
مرحله ۲A	تومور محدود که در ظاهر به طور ناکامل برداشته شده؛ عقده‌های لنفاوی غیرچسبنده همان طرف در بررسی میکروسوکوپی درگیری توموری ندارند.
مرحله ۲B	تومور محدود با یا بدون قابلیت برداشت کامل در ظاهر، عقده‌های لنفاوی غیرچسبنده همان طرف، درگیری توموری دارند؛ عقده‌های لنفاوی بزرگ شده سمت مقابل که در بررسی میکروسوکوپی، درگیری توموری ندارند.
مرحله ۳	تومور غیرقابل برداشت یک طرفه که از خط وسط گذشته، با یا بدون درگیری عقده‌های لنفاوی ناحیه‌ای؛ یا تومور محدود یک طرفه با درگیری عقده‌های لنفاوی ناحیه‌ای سمت مقابل
مرحله ۴	هر تومور اولیه‌ای با انتشار به عقده‌های لنفاوی دوردست، استخوان، مغز استخوان، کبد، پوست، و / یا سایر ارگان‌ها (به جز مواردی که در مرحله ۴S قرار می‌گیرند).
مرحله ۴S	تومور اولیه محدود (همانند آنچه در مرحله ۱، ۲A، ۲B تعریف شده) با انتشار محدود به پوست، کبد، و یا مغز استخوان (کمتر از ۱۰٪ سلول‌های هسته‌دار، توسط سلول‌های نوپلاستیک جایگزین شده‌اند؛ درگیری پیش از ۱۰٪ مغز استخوان مرحله ۴ محسوب می‌شود)؛ مرحله ۴S فقط در شیرخواران زیر ۱ سال دیده می‌شود.

S = special

## ریفت‌شناسی

- رتینوپلاستوم‌ها توده‌های ندولر در قسمت خلفی شبکیه همراه با ضایعات اقماری هستند.
- سلول‌های کوچک و گرد با هسته پررنگ و بزرگ و سیتوپلاسم کم شیه به رتینوپلاست‌های تمایزی‌افته دارند.
- ساختار روزت فلکسنر و تیتر اشناپر دارند که از خوش‌هایی از سلول‌های مکعبی یا استوانه‌ای کوتاه که دور مجرای مرکزی چیده شده‌اند تشکیل می‌شود (برخلاف روزت‌های نوروپلاستوم که مجرای مرکزی ندارند).
- هسته‌ها در جهت دور از مجرای قرار دارند و غشای محدود کننده‌ای در اطراف آنها دیده می‌شود.

## ۵ - پلولیئید DNA

- تومورهای هیپرپلولیئید پیش‌آگهی بهتری نسبت به دیپلولیئید دارند.
- بیان زن TrKA (یک گیرنده با تمایل بالا برای فاکتور رشد عصبی که نشانه تمایز به گانگلیون است) پیش‌آگهی مطلوب دارد.
- نوروپلاستوم‌های اولیه تعداد کمی جهش تکراری در نقاط حساس دارند ولی بسیاری از نوروپلاستوم عودکننده (در ۷۵٪ موارد) جهش در مسیر پیامرسانی RAS-MAP کیناز دارند.

جایگاه WT1 قرار دارد و به نام WT2 نام دارد. در این ناحیه ژن‌ها فقط توسط یک آلل بیان می‌شوند و بنابراین نشانگذاری دیده می‌شود.

در میان ژن‌های ناحیه WT2 نشانگذاری در قویترین رابطه را با سندروم بکویوت ویدمن دارد. بروز IGF2 با بزرگی اعضا همراه است.

**نکته:** در بیماران مبتلا به BWS خطر ابتلا به هپاتوبلاستوم، تومورهای فشر آدرنال و رابدومیوسارکوم و تومورهای پانکراس افزایش دارد.

انواع تک‌گیر تومور ویلمز ۹۰٪ موارد را شامل می‌شوند.

پاتوژن آنها جهش‌های مختلف را شامل می‌شود.

۱- جهش کسب عملکرد در بتا کاتنین در ۱۰٪ موارد تک‌گیر رخ می‌دهد.

۲- جهش در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های دخیل در پردازش miRNA (شامل DICE1 و DGCR8 و DROSHA) در ۱۵ تا ۲۰٪ موارد ویلمز دیده می‌شود که در آنها نمای سلول‌های بلاستمی غالب است.

۳- انحراف در پردازش miRNA به ویژه miR-200 باعث کاهش سطوح mRNA‌های بالغ شده و مانع از تغییر شکل مژانشیمال به اپی‌تیالیا در مراحل ریخت‌زائی کلیه شده و در نتیجه تداوم بقایای بلاستمی رخ می‌دهد.

۴- جهش‌های TP53 که اغلب تومور در این موارد دارای نمای آنالپلاستیک بوده و پیش‌آگهی بدی دارد.

### ریفت‌شناختی ویلمز

۱- اغلب به صورت توده منفرد بزرگ و با حاشیه مشخص است. در مقطع عرضی نرم و هموژن و به رنگ قهوه‌ای روشن تا خاکستری همراه با کانون‌های خونریزی و دژنراسیون کیستیک و نکروز است. در ۱۰٪ موارد تومور دو طرفه یا چندکانونی است.

۲- ترکیب کلاسیک سه مرحله‌ای تومور شامل اجزاء بلاستمی و استرومایی و اپی‌تیالیا است. البته درصد این اجزا متفاوت است.

۳- جزء بلاستمی با صفحات سلول کوچک آبی مشخص می‌شود.

۴- جزء اپی‌تیالیا به شکل لوله‌های اگلومرول‌های ناقص است.

۵- جزء استرومایی به صورت فیبروستیت یا میگزوتیید است و گاهی به سمت عضله مخطط تمایز می‌یابد.

۶- ۵٪ موارد تومورها دارای کانون‌های آنالپلاستیک با هسته‌های بزرگ پررنگ و پلئومورفیک و میتوز غیرطبیعی

۴- سلول‌های تومورال ممکن است از طریق عصب بینایی یا فضای زیرعنکبوتیه به خارج از چشم گسترش یابند.

**نکته مهم:** شایع‌ترین محل متاستاز، دستگاه عصبی مرکزی، جمجمه، استخوان‌های دیستال و گره‌های لنفاوی هستند.

### تظاهرات بالینی

معمولًا ضعف بینایی، انحراف چشم (استرایبیسموس)، نمای سفید مردمک (رفلکس چشم گریه)، درد چشم و حساسیت چشم در لمس وجود دارد.

سن متوسط بیماری ۲ سالگی است. رتینوبلاستوم در صورت عدم درمان کشته است، ولی در صورت درمان معمولًا بیمار زنده می‌ماند.

### تومور ویلمز

تومور ویلمز یا نفروبلاستوم شایع‌ترین تومور اولیه کلیه در کودکان است.

اغلب در ۲ تا ۵ سالگی رخ می‌دهد. ممکن است تک‌گیر باشد و یا در زمینه سندروم‌های مادرزادی باشد.

سه گروه از ناهنجاری‌های مادرزادی با تومور ویلمز همراهند که عبارتند از:

۱- سندروم WAGR که شامل تومور ویلمز، فقدان عنیبه و ناهنجاری‌های تناسلی و عقب‌ماندگی ذهنی است.

۲- بیماران مبتلا به WAGR چهار تومور ویلمز می‌شوند. در اینجا اختلال ژن تومور ویلمز ۱ (WT1) روی کروموزوم ۱۱ وجود دارد که به صورت حذف WT1 می‌باشد.

۲- سندروم دنیس دراش (DDS) که با دیس‌ژنری گنادی و نفروپاتی زودرس و نارسایی کلیوی مشخص می‌شود و ۹۰٪ موارد آن تومور ویلمز دارند.

در این بیماری یک جهش غیرفعال کننده منفی غالب در ژن WT1 رخ می‌دهد که با عملکرد پروتئین ۱ طبیعی تداخل می‌کند.

۳- سندروم بکویوت ویدمن (BWS) که چهار بزرگی ارگان‌های خاص مثل زبان و کلیه‌ها و کبد و یا بزرگی همه قطعات بدن (همی‌هیپرتروفی) هستند.

البته نمای مشخصه بیماری بزرگی سلول‌های قشر آدرنال (سیتومگالی آدرنال) است. BWS نمونه‌ای از نشانگذاری رنومیک است.

جایگاه ژن آن P15.5 کروموزوم ۱۱ است که دیستال به

هستند.

- ۱- ناهنجاری مادرزادی متعدد
- ۲- شک به سندروم متابولیک
- ۳- عقبماندگی ذهنی و تأخیر در تکامل
- ۴- آنالپوئیدی مشکوک (مثل داون) یا سایر اختلالات کروموزومی مثل حذفها
- ۵- بیماری تکژنی مشکوک

#### ۲- تغییرات ژنتیکی اکتسابی

اندیکاسیون‌های آن عبارتند از:

- ۱- بررسی جهش‌های سوماتیک در بدخیمی‌ها مثلاً تست‌های ژنی منفرد برای جهش BRAF یا EGFR یا تقویت ژنی HER2. البته امروزه روش‌های تعیین توالی نسل جدید امکان بررسی هزاران ژن را در سرطان‌ها فراهم می‌کند و به صورت گزارش ژنومیک تومور ارائه می‌شود.
- ۲- تشخیص سریع بیماری‌های عفونی مثل توبرکلوز یا ابولا با استفاده از DNA
- ۳- شناسایی مقاومت به درمان مثلاً جهش در ویروس آنفلوآنزا که باعث مقاومت درمانی می‌شود.

- ۴- پایش اثر درمانی با استفاده از بار ویروسی در خون
- ۵- اندازه‌گیری اثر درمان و ظهور مقاومت در بدخیمی‌ها

#### تشخیص اختلالات تعداد کلی‌های نصفه‌برداری

روش کلاسیک آن کاریوتایپ G باندینگ است، ولی قدرت تفکیک کمی دارد. امروزه برای تجزیه و تحلیل نواحی کروموزومی و تغییرات ریز کروموزومی از FISH و هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای (CGH) استفاده می‌گردد.

#### هیبریدیزاسیون درجا (FISH)

FISH از پرور DNA جهت شناسایی نواحی بزرگتر از ۱۰۰ کیلوباز استفاده می‌کند. پرورها توسط رنگ‌آمیزی فلورسانس نشاندار می‌شوند و در گستره متفاوتی به کار رفته و به ناحیه مکمل خود متصل می‌شوند که می‌توان آنها را در زیر میکروسکوپ دید.

FISH را می‌توان روی نمونه قبیل از تولد (آمنیوستتر، بیوپسی پرز کوریونی، خون بند ناف) و یا لغفوسیت‌های خون محیطی و یا مقاطع بافتی انجام داد.

۷- گاهی بقایای نفره‌زنی در پارانشیم کلیوی مجاور تومور دیده می‌شوند. این بقایا خایعات پیش‌ساز مشهور تومور هستند. این بقایا به شکل توده‌های گسترش یابنده شبیه ویلمز هستند و یا اینکه به صورت بقایای اسکلرتوئیک حاوی فیبروز و گاهی توبول‌ها یا گلومرول‌های نارس می‌باشند.

#### سیر بالینی

بیمار معمولاً با توده شکم قابل لمس مراجعه می‌کند. ممکن است توده از خط وسط بدن عبور کرده و یا به سمت لگن گسترش یافته باشد. تب، درد شکمی، هماچوری و انسداد روده نیز ممکن است رخ دهند.

پیش‌آگهی کلی بیماران خوب است، ولی وجود آنالپازی منتشر با پیش‌آگهی بد همراه است.

#### تشخیص مولکولی اختلالات مندلی و

#### کمپلکس

#### اندیکاسیون‌های آنالیز ژنتیکی

به دو گروه شرایط وراثتی و اکتسابی تقسیم می‌شود.

۱- **شرایط وراثتی:** تست ژنتیک در مراحل قبل از تولد یا بعد از تولد انجام می‌شود که به صورت سیتوژنتیک یا FISH یا روش‌های مولکولی است. آنالیز قبل از تولد را می‌توان برای تمام بیمارانی که در معرض خطر فرزندان مبتلا هستند پیشنهاد کرد. آنالیز قبل از تولد را می‌توان روی نمونه آمنیوستتر، بیوپسی پرزهای جفتی یا بیوپسی مایع از خون مادری انجام داد.

اندیکاسیون‌های مهم آن عبارتند از:

- ۱- مادر با سن بالا (بیش از ۳۴ سال)
- ۲- وضعیت ناقل تأیید شده برای جایجایی دوطرفه متعادل یا رابرتسونی یا معکوس شدگی
- ۳- اختلالات جنینی مشاهده شده در سونوگرافی یا نتیجه غربالگری غیرطبیعی خون مادر

- ۴- اختلال کروموزومی یا مندلی در فرزند قبلی
- ۵- تعیین جنسیت جنین در مواردی که پدر یا مادر، ناقل یک اختلال ژنتیکی وابسته به X هستند.
- (B) آنالیز بعد از تولد اغلب بر روی لغفوسیت‌های خون محیطی انجام می‌شود. اندیکاسیون‌های آن عبارتند از:

می‌شود تا cDNA به دست آید و سپس توسط RT-PCR تقویت می‌شود.

برای تقویت DNA مورد نظر، دو پرایمر به انتهایهای '۳' و '۵' توالی طبیعی متصل می‌شوند. با استفاده از DNA پلیمرازهای مناسب و چرخه حرارتی، DNA هدف به شدت تقویت شده و میلیون‌ها نسخه از DNA واقع بین دو پرایمر تولید می‌شود. سپس توالی DNA حاصله آنالیز می‌گردد.

روش‌های آنالیز:

#### ۱- تعیین توالی Sanger

در اینجا DNA تقویت شده با یک پلیمراز، یک پرایمر DNA، نوکلئوتیدها و چهار نوکلئوتید خاتمه دهنده نشاندار می‌شوند. در نتیجه مولکول‌هایی با تمام طول‌ها تولید می‌شوند که هر کدام با یک برچسب مارک می‌شوند که مطابق با نوکلئوتید خاتمه دهنده است.

سپس با الکتروفورز موئینهای این رشته‌ها جدا می‌شوند و توالی دقیق خوانده شده و با توالی طبیعی مقایسه می‌گردد. در حال حاضر sanger استاندارد طلایی برای بسیاری از ارزیابی‌های تعیین ژنتیک است.

#### ۲- روش گسترش اختصاصی آلل:

اضافه کردن نوکلئوتیدهای C و T نشانه‌دار شده با فلورسانس به مخلوط PCR است که مکمل توالی‌های طبیعی و جهش یافته هستند. فلورسانس حاصله می‌تواند دو نوع رنگ داشته باشند. این روش نسبت به SANGER حساسیت بیشتر دارد و می‌تواند توالی‌های جهش یافته کوچک را هم شناسایی کند.

۳- قطربهای دیجیتال PCR نوعی از روش گسترش اختصاصی آلل است که در آن الگوی DNA به هزاران قطربه میکروسکوبی تفکیک می‌گردد و هر قطربه حاوی فقط یک رشته DNA الگو همراه با مواد مورد نیاز PCR است. هر کدام از این قطربه‌ها محصول PCR خود را تولید می‌کند و سپس کل داده‌ها به روش دیجیتال یکپارچه شده و از نظر وجود آلل‌های جهش یافته آنالیز گردد.

این روش حساسیت عالی دارد و می‌تواند حتی ۱ رشته DNA جهش یافته در ۱۰,۰۰۰ مولکول را شناسایی کند.

#### تعیین توالی نسل جدید (NGS)

در این روش امکان تعیین میزان بالایی از داده‌های توالی با هزینه کم وجود دارد. در این روش تعیین توالی قطعات متعدد

#### اندیکاسیون‌های FISH

- برای تشخیص اختلالات عددی کروموزوم‌ها مثل آنولوژیدی
- حذف‌های بسیار کوچک ژنی
- جابجایی‌های پیچیده ژنی
- تقویت ژنی مثل N-Myc در نوروبلاستوم
- در شیرخوار بدخل مشکوک به اختلالات ژنتیکی که نیاز به تشخیص سریع باشد.

**هیبریداسیون ژنومی براساس آرایه (AGH)** در FISH باید آگاهی قبلی در مورد یک یا تعداد کمی نواحی کروموزوم وجود داشته باشد که حدس می‌زنیم دچار اختلال باشند. ولی اگر آگاهی قبلی وجود ندارد می‌توان از روش‌های میکروآرایه استفاده کرد.

نسل اول روش‌ها هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای (CGH) بودند ولی نسل‌های بعدتر از روش پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی استفاده می‌کنند (SNP).

#### ۱- روش CGH

مورد تست و DNA مرجع با دو رنگ متفاوت قرمز و سبز مخصوص می‌شوند. سپس با یک آرایه پرپوب‌های DNA که تمام ژنوم را دربر دارد هیبرید می‌گردند. سپس دو نمونه مقایسه می‌شوند. نقاطی که فلورسانس مخلوط زرد دارند طبیعی هستند. ولی اگر حذف یا مضاعف شدن وجود داشته باشد نقاط قرمز یا سبز وجود خواهد داشت. در این روش تعیین تعداد کپی‌ها به صورت دقیق ممکن است.

#### ۲- روش آرایه‌های SNP

در اینجا پرپوب‌ها برای تعیین SNP طراحی شده‌اند. SNP‌ها شایع‌ترین شکل پلئومورفیسم DNA بوده و نشانگر اختصاصی در طول ژنوم و شاخص ژنومی انتقال ژنی از والدین به فرزند هستند. روش‌های SNP می‌توانند تعداد کپی‌ها را تعیین کنند. همچنین می‌توانند اطلاعات زایگوستی و دیزومی تک‌والدی را نشان دهند.

#### تشفیفی مسقیم جوش‌ها با PCR

از RNA یا DNA برای تقویت تصادی استفاده می‌شود. اگر از RNA استفاده شود ابتدا از روی آن نسخه‌برداری معکوس انجام

های اپلوتیپ تقسیم شود که شامل تعداد مختلفی SNP‌های مجاور هستند و با استفاده از پروژه تعیین توالی ژنومی بزرگ شناسایی شده‌اند.

۲- تعیین ژنوتیپ میلیون‌ها SNP با استفاده از آرایه‌های با تراکم بالا امکان‌پذیر است.

### آنالیز پیوستگی

این روش جایگاه‌های نشانگر SNP را در خانواده‌های دارای بیماری مورد نظر بررسی می‌کند و در طول زمان تعیین یک هایپلوتیپ بیماری براساس گروهی از SNP‌ها ممکن می‌گردد. بنابراین آنالیز پیوستگی یافتن محل آلل بیماری و کلون کردن آن را ممکن می‌کند.

**نکته مهم:** آنالیز پیوستگی بیشترین استفاده را در اختلالات مندلی دارد که به یک ژن با اثرات عمیق و نفوذ بالا مربوطند.

### مطالعات پیوستگی سراسر ژنوم (GWAS)

در GWAS گروه‌های بزرگ بیماران و افراد سالم در کل ژنوم برای SNP‌های مختلف مورد بررسی قرار می‌گیرند و این بررسی‌ها نواحی ژنوم که استعداد ابتلا به بیماری را مشخص می‌کنند شناسایی می‌کند و همچنین واریانت‌های ژنتیکی عامل بیماری نیز شناخته می‌شوند.

این روش در مورد بیماری‌های پلی‌ژنتیک مثل فشارخون، دیابت، اختلالات ذهنی و آسم که جایگاه‌های متعدد ژنتیک دارند به کار می‌رود.

همچنین شناسایی جایگاه‌های ژنتیکی صفات شایع مثل قد، توده بدنی، رنگ مو و چشم و تراکم استخوان با این روش امکان‌پذیر است.

ژنوم به طور موازی صورت می‌گیرد. نوکلئوتیدهای نشاندار شده با رشته DNA الگو متصل شده و روی یک محیط جامد ثابت شده‌اند. یک تصویر در انتهای هر سیکل گرفته می‌شود و سیکل‌ها تا زمان تکمیل نقشه ژنوم ادامه می‌یابد.

**نکته مهم:** NGS توانایی شناسایی آلل‌های با فرکانس پایین را دارد. در حالی که در SANGER باید فرکانس آلل بیشتر از ۲۰٪ باشد ولی NGS توانایی شناسایی فرکانس ۱٪ را دارد. بنابراین SANGER نیاز به نمونه‌های هموژن یا غنی شده یا برش‌های بسیار ریز بافتی دارد ولی NGS در بافت‌های حاوی سلول‌های هتروژن نیز امکان‌پذیر است.

کاربردهای بالینی NGS عبارتند از:

۱- تعیین توالی هدفمند (یک یا صدها ژن)

۲- تعیین توالی کل ژنوم کد کننده (WES)

۳- تعیین توالی کل ژنوم (WGS) شامل نواحی غیرکد کننده و کد کننده که ۹۹٪ ژنوم انسانی را تشکیل می‌دهد.

۴- اندازه‌گیری رونوشت‌های RNA

۵- اندازه‌گیری عوامل رونویسی یا هیستون‌ها (با استفاده از رسوب ایمنی کروماتین و تعیین توالی یا روش chip-seq).

### آنالیز پیوستگی و مطالعات پیوستگی سراسر ژنوم

در بیماری‌هایی که چند ژن دخیل هستند و یا مولتی‌فاکتوریال هستند روش‌های معمول قابل انجام نیست. در اینجا از آنالیز پیوستگی و مطالعات سراسر ژنوم استفاده می‌شود.

در این دو روش جایگاه‌های مارکر که در ژنوم جایگزین می‌شوند به کار می‌روند که در واقع نوعی SNP هستند. علل استفاده از SNP در افزایش توان شناسایی ژنوم عبارتند از:

۱- کل نقشه ژنوم انسان می‌تواند به بلوک‌هایی به نام

## فصل



# بیماری‌های محیطی و تغذیه‌ای

از صنعتی شدن  
۳ - شناخت این که اقدامات فوق به طور شاخص اثرات  
تغییر آب و هوا را کاهش خواهد داد.

**سمومیت با عوامل شیمیایی و فیزیکی**  
سم‌شناسی علم مطالعه توزیع و اثرات و مکانیسم‌های اثر سوموم است.

اصول کلی در سم‌شناسی عبارتند از:

- ۱ - تمام مواد می‌توانند بالقوه سم باشند و فقط دوز سم و دارو متفاوت است.
- ۲ - مواد شیمیایی بروز زاد که زنوبیوتیک نام دارند از طریق بلع و تنفس و تماس پوستی وارد می‌شوند.
- ۳ - مواد شیمیایی ممکن است در ادرار یا مدفع یا عرق دفع شوند و یا اینکه در بافت‌ها تجمع یابند.
- ۴ - مواد شیمیایی ممکن است در محل ورود خود عمل کنند یا اینکه به سایر نقاط انتقال یابند. بعضی مواد بدون تغییر عمل می‌کنند ولی بیشتر داروها و حلال‌ها متابولیزه می‌شوند تا محصولات آنها دفع شوند.
- ۵ - بیشتر حلال‌ها و داروها چربی‌دست هستند و از غشاء سلول نفوذ می‌کنند.

- ۶ - واکنش‌های غیرفعال شدن زنوبیوتیک‌ها در دو مرحله رخ می‌دهند: در مرحله اول اکسیداسیون و احیا و هیدرولیز است. سپس محصولات مرحله اول در مرحله دوم به مواد محلول در آب متابولیزه می‌شوند که از طریق سولفات‌هشدن، گلوکورونیزه شدن و متیله‌شدن و اتصال به گلوتاتیون انجام می‌شود.

واژه محیط به فضای بار، فضای بسته یا زمینه شغلی که در آن کار می‌کنیم اطلاق می‌گردد. در این محیط‌ها هوا، غذا، آب و تماس با عوامل سمی عوامل اصلی تعیین کننده سلامت هستند. همچنین مصرف تنباق و الکل و داروهای درمانی و رژیم غذایی و سایر علل مهم هستند. بیماری‌های محیطی اختلالاتی هستند که به دلیل تماس با عوامل فیزیکی و شیمیایی در محیط‌های شخصی، کاری و پیامون افراد ایجاد می‌شوند.

**اثرات تغییرات آب و هوا بر سلامت**  
گرم شدن هوا که زمین روی سلامت انسان مؤثر است. علت افزایش گرمای کره زمین، افزایش گازهای گلخانه‌ای (به خصوص  $CO_2$ ) و اوزون و متان هستند.  
اثرات تغییرات آب و هوا و به خصوص گرم شدن کره زمین عبارتند از:

- ۱ - بیماری‌های قلبی عروقی و مغزی و تنفس
- ۲ - شیوع گاستروانتریت و وبا و سایر بیماری‌های عفونی ناشی از سیل‌ها و تخریب منابع آب سالم و نقص فاضلاب‌ها
- ۳ - بیماری‌های عفونی منتقله از ناقلین (حشرات) مثل مalaria و تب دنگو
- ۴ - سوуетغذیه ناشی از کم شدن محصولات کشاورزی اهداف معاهده جهانی پاریس برای مقابله با تغییرات آب و هوا می‌باشد:
  - ۱ - نگهداری افزایش دمای میانگین کلی به زیر ۲ درجه سانتی‌گراد بالاتر از سطوح قبل از صنعتی شدن
  - ۲ - محدود کردن افزایش دما به ۱/۵ درجه زیر سطوح قبل

## جدول ۸-۱. اثرات آلاینده‌های هوای بیرون بر سلامت

آلاینده	جمعیت در معرض خطر	اثرات
ازن	اطفال و بالغین سالم	کاهش عملکرد ریوی افزایش واکنش‌پذیری مجاری هوایی التهاب ریه
دی‌اکسید نیتروژن	ورزشکاران، کارگران بیرون منزل مبتلایان به آسم	کاهش ظرفیت ورزش افزایش میزان بسترهای شدن
دی‌اکسید سولفور	بالغین سالم مبتلایان به آسم اطفال	افزایش واکنش‌پذیری مجاری هوایی کاهش عملکرد ریوی افزایش عفونت‌های تنفسی
آئروسل‌های اسیدی	بالغین سالم اطفال	افزایش علایم تنفسی افزایش میزان مرگ و میر افزایش میزان بسترهای شدن کاهش عملکرد ریوی
ذرات معلق	اطفال	تغییر پاکسازی موکوسیلیاری افزایش عفونت‌های تنفسی کاهش عملکرد ریوی افزایش میزان بسترهای شدن
	مبتلایان به بیماری ریوی مزمن مبتلایان به آسم	افزایش عفونت‌های تنفسی کاهش عملکرد ریوی افزایش مرگ و میر افزایش تعداد حملات

**نکته مهم:** تفاوت زیادی در فعالیت P-450 در افراد مختلف وجود دارد که می‌تواند ناشی از پلی‌مورفیسم در ژن‌های کدکننده آنزیم، تعامل با داروهای دیگر و یا رژیم غذایی باشد. مثلاً گرسنگی فعالیت P-450 را کم و مصرف الکل و سیگار فعالیت P450 را زیاد می‌کند.

### آلودگی‌های محیطی

#### آلودگی هوای بیرون

آژانس حفاظت محیط زیست حداقل ۶ آلاینده را کنترل می‌کند.

- ۱ - دی‌اکسید گوگرد
- ۲ - مونوکسید کربن
- ۳ - ازون
- ۴ - دی‌اکسید نیتروژن
- ۵ - سرب

۷ - مهم‌ترین سیستم آنژیمی دخیل در واکنش‌های مرحله I، سیتوکروم P-450 است. این سیستم در تمام سلول‌های بدن وجود دارد ولی در رتیکولواندوتیال کبد بیش از همه فعال است. این سیستم هم واکنش‌های سمزدایی زنوبیوتیک‌ها و هم تبدیل آنها به اجزاء فعالی که باعث آسیب سلولی می‌شوند را کاتالیز می‌نماید. در هر دو نوع واکنش، گونه‌های واکنشی اکسیژن تولید می‌شود (ROS).

نمونه‌هایی از متابولیسم مواد توسط P-450 عبارتند از:

- ۱ - تبدیل تتراکلرید کربن به رادیکال‌های آزاد تری‌کلرومتیل (که سمی است)
- ۲ - تولید متابولیت‌های متصل به DNA از بنزوپیرن موجود در سیگار)
- ۳ - متابولیسم داروهای فراوان مثل استامینوفن، باربیتورات‌ها و ضد تشنج‌ها و متابولیسم الکل.

کربوکسی هموگلوبین است. مغز می‌تواند دچار ادم و خونریزی نقطه‌ای و تغییرات نورونی ناشی از هیپوکسی شود. در برخی افراد بهبود یافته اختلالات حافظه و شنوایی و بینایی باقی می‌ماند.

### آلودگی هوا در محیط بسته

شایع‌ترین آلوده کننده هوا دود تباکو است. مواد دیگری مثل مونوکسید کربن و دی‌اکسید کربن و آرسنیز نیز مطرحدن. چند مورد دیگر نیز عبارتند از:

۱- دود ناشی از سوختن مواد آلی که حاوی اکسید نیتروژن و ذرات معلق کربن است فرد را مستعد عفونت ریه می‌کند و حاوی هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای است.

۲- رادون که از اورانیوم مشتق می‌شود در خاک وجود دارد. تماس با آن در کارگران معادن اورانیوم باعث سرطان ریه می‌شود ولی تماس در منزل خطر سرطان ریه را چندان زیاد نمی‌کند.

۳- آرسنیز های زیستی شامل عوامل میکروبی عامل بیماری لزیونر، پنومونی و سرماخوردگی، آرژن‌های ناشی از فضولات حیوانات، مایت‌ها، قارچ‌ها و کپک که عامل رینیت و آرژنیک و آسم هستند.

### فلزات به عنوان آلوده کننده‌های محیطی

#### سرب

سرب به آسانی جذب می‌شود و با گروه‌های سولفیدریل متصل شده و با متاپولیسیم کلسیم تداخل می‌کند و باعث آسیب خونی، اسکلتی، کلیوی، گوارشی و عصبی می‌شود.

منبع اصلی سرب رنگ‌ها و بنزین هستند که البته امروزه کمتر سرب دارند. منابع امروزی سرب معادن، کارخانه‌های ذوب فلزات، باتری‌ها و اسپری رنگ هستند.

سطح خونی سرب در کودکان ساکن خانه‌های دارای رنگ سربی یا گرد و غبار سرب بیش از  $5\text{ }\mu\text{g/dL}$  است.

**نکته مهم:** CDC توصیه می‌کند که در سطح  $5\text{ }\mu\text{g/dL}$  محدود کردن مواجهه صورت گیرد.

سرب خورده شده برای کودکان بسیار مضر است زیرا  $50\%$  سرب با غذا جذب می‌گردد ولی در بالغین فقط  $15\%$  سرب غذا جذب می‌شود. همچنین کودکان حساسیت مغزی بیشتری به سرب دارند.

قسمت عمدۀ سرب جذب شده ( $80\text{--}85\%$ ) در استخوان و دندان در حال رشد جذب می‌شود و در آنجا سرب جایگزین

#### ۶- ذرات معلق

بعضی از این عوامل همراه با هم مهدود (Smog) را تولید می‌کنند که باعث آلودگی شدید هوا می‌شود.

**اوزون:** فراوان ترین و فراگیرترین آلوده کننده هوا است. این گاز بر اثر واکنش نور خورشید روزی گاز اکسید نیتروژن موجود در اگزوز ماشین تولید می‌شود و همراه با اکسیدهای ذرات معلق تولید مه دود می‌کند. اوزون باعث تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود که به سلول‌های اپی‌تیال مجاری هوای آسیب می‌زنند.

**دی‌اکسید گوگرد و ذرات معلق و آئروسل‌های اسیدی:** توسط کارخانه‌ها و نیروگاه‌هایی که از زغال و نفت استفاده می‌کنند تولید می‌شود. ذرات معلق یک علت اصلی مرگ و بیماری است. ذرات با قطر کوچکتر از  $10\text{ }\mu\text{m}$  میکرومتر بسیار مضر است. زیرا به آلتوول‌ها می‌رسند و در آنجا فاگوسیپیوز شده و باعث التهاب می‌شوند. در حالی که ذرات بزرگتر توسط مخاط مجاری حذف می‌شوند.

**مونوکسید کربن:** گازی غیرمحرك، بدون بو و بی‌مزه است که از اکسیداسیون ناقص مواد کربن دار حاصل می‌شود. منابع آن شامل سوخت‌های فسیلی، موتور و وسایل نقلیه و وسایل گرم کننده خانگی و دود سیگار هستند. افرادی که در محیط‌های بسته کار می‌کنند مثل کارگران معادن و تولن‌ها در خطر مسمومیت با CO هستند. CO با اتصال به هموگلوبین باعث جلوگیری از انتقال اکسیژن می‌شود. تمايل هموگلوبین به CO  $200$  برابر بیشتر از اکسیژن است. بنابراین هایپوکسی ایجاد می‌کند که منجر به تضعیف اعصاب مرکزی و کما و مرگ می‌شود.

**نکته مهم:** هیپوکسی در زمانی رخ می‌دهد که  $20$  تا  $30$  درصد هموگلوبین با CO اشباع شده باشد و در صورت اشباع  $60$  تا  $70$  درصد، عدم هوشیاری و مرگ رخ می‌دهد.

**نکته مهم:** تشخیص مسمومیت با CO براساس اندازه‌گیری سطوح بالای کربوکسی هموگلوبین در خون است.

#### ریفت‌شناسی مسمومیت با CO

مسمومیت مزمن با CO: در صورت مواجهه مداوم با سطوح کم CO کربوکسی هموگلوبین تجمع پیدا کرده و باعث هیپوکسی می‌شود و باعث تغییرات ایسکمیک در مغز و خصوصاً عقده‌های قاعده‌ای و هسته عدسی می‌شود. در افراد بهبود یافته اختلالات عصبی پایدار می‌مانند.

**مسمومیت حاد با CO:** این بیماران دچار رنگ قرمز گیلاسی منتشر پوست و غشاها می‌شوند که ناشی از

بازوفیلیک گلbul‌های قرمز می‌باشند. این تغییرات ناشی از مهار سنتز هم در پیش‌سازهای اریتروئید است. پیامد دیگر این مهار، ساخته شدن پروتوبورفیرین روی به جای هم می‌باشد و بنابراین سطح بالای پروتوبورفیرین روی و پروتوبورفیرین آزاد گلbul قرمز نشانگرهای مهم مسمومیت با سرب هستند.

**آسیب مغزی:** در کودکان ادم مغزی، دمیلینه‌شدن ماده سفید مغز و مخچه و نکروز نورون‌های قشری مغز همراه با تکثیر منتشر آستروپویت‌ها دیده می‌شود. در بزرگسالان نوروباتی محیطی دمیلینه کننده رخ می‌دهد که ابتدا در گیری عضلات اکستنسور مچ دست و انگشتان دست (افتادگی مچ دست) و بعد از آن فلنج عضلات پرونئال پا رخ می‌دهد (افتادگی مچ پا).  
**دستگاه گوارش:** کولیک ناشی از سرب به صورت درد شکمی شدید و مهمن است.

**کلیه‌ها:** آسیب توبول‌های پروگزیمال همراه با انکلوزیون‌های داخل هسته‌ای سرب دیده می‌شوند. آسیب مزمن کلیوی سبب فیروز بینایینی و نارسایی کلیه و یافته‌های مطرح کننده نقرس (نقرس سربی) می‌گردد.

## جیوه

جیوه نیز تمایل بالا برای گروههای سولفیدریل دارد و منجر به آسیب CNS و گوارش و کلیه می‌شود. مسمومیت با بخارهای جیوه باعث لرزش و ژنژیویت و رفتار غیرطبیعی می‌شود. منابع اصلی جیوه، ماهی و مواد دندانپزشکی و آلوگی‌های صنعتی هستند که ماهی آلوده از همه مهمتر است. جیوه غیرآلی توسط باکتری‌ها به متیل جیوه تبدیل وارد زنگیره غذایی می‌شود. ۹۰٪ جیوه خورده شده در دستگاه گوارش جذب می‌شود (به خصوص در مصرف ماهی‌های آلوده). بیماری می‌باشد آنکه جیوه است و با فلنج مغزی، کری، نایبینایی و نقایص CNS در بچه‌هایی که در رحم مادر تحت تأثیر جیوه قرار گرفته‌اند می‌باشد.

**نکته مهم:** CDC توصیه کرده که زنان باردار از مصرف ماهی‌های حاوی جیوه خودداری کنند.

جیوه می‌تواند در دستگاه گوارش زخم و اسهال خونی ایجاد و در کلیه‌ها باعث نکروز توبولی حاد و نارسایی کلیه شود.

## آرسنیک

نمک‌های آرسنیک با چند جنبه از متاپولیسیم سلول تداخل می‌کنند و منجر به سمتی گوارشی، سیستم عصبی و پوست و

کلیسیم می‌شود. ۵ تا ۱۰٪ سرب نیز در خون مانده و مابقی آن در بافت‌های نرم توزیع می‌شود.

سرب اضافی باعث سمتی عصبی در بالغین و کودکان می‌شوند.

**نکته مهم:** اثرات نوروباتی محیطی سرب در بالغین و اثرات سیستم عصبی مرکزی در اطفال دیده می‌شوند.

در کودکان اختلالات حسی و حرکتی و شناختی شامل کاهش IQ، عدم یادگیری، عقب‌ماندگی روانی حرکتی، کوری و سایکوز و تشنج و کمایدیده می‌شود.

**نکته مهم:** نوروباتی محیطی سرب در بالغین برگشت‌پذیر است ولی در اطفال معمولاً اختلالات عصبی سرب برگشت‌پذیر هستند.

## سایر اثرات مواجهه با سرب

۱ - تداخل در شکل‌گیری مجدد غضروف کلیسیفیه و تراکول‌های استخوانی در اپی‌فیزیها که به صورت خطوط سربی حاجب اشعه در عکس دیده می‌شود.

۲ - خطوط سربی در لثه‌ها که باعث هیپریگمانتاسیون لثه می‌شود.

۳ - مهار ترمیم شکستگی‌های استخوان به دلیل تأخیر در معدنی‌شدن غضروف‌ها

۴ - آسیب به توبول‌های پروگزیمال کلیه

۵ - کم‌خونی چرا که سرب تمایل زیادی به گروههای سولفیدریل دارد و با دو آنزیم مؤثر در سنتز هم به نام آمینولولوئنیک اسید دهیدراتاز و دلتا فروشلاتاز تداخل می‌کند.

۶ - همولیز، زیرا سرب با مهار فعالیت پمپ سدیم-پتاسیم و ایسته به آدنوزین تری‌فسفاتاز منجر به افزایش شکستگی گلbul‌های قرمز می‌شود.

**تشخیص مسمومیت با سرب:** تغییرات نورولوژیک کودکان به همراه کم‌خونی و منقوط شدن بازوفیلیک گلbul‌های قرمز کودکان و بزرگسالان باعث شک به مسمومیت با سرب می‌شود.

تشخیص قطعی با اندازه‌گیری سطح خونی سرب و افزایش سطح پروتوبورفیرین آزاد اریتروسیت‌ها (بالاتر از  $5\text{ }\mu\text{g/dL}$ ) و اندازه‌گیری سطح پروتوبورفیرین - روی می‌باشد.

## ریفت‌شناسی مسمومیت با سرب

**تغییرات خونی:** زودرس‌ترین تغییرات هستند که به صورت آنمی میکروسیتیک و هایپوکروم همراه با طرح منقوط شدن

تماس با بتنز و ۱، ۳-دی‌بوتادین در صنایع لاستیک باعث لوسمی می‌شود، چرا که بتنز از طریق آنزیم CYP2E1 کبدی تبدیل به اپوکسید می‌شود و اپوکسید می‌تواند تمایز مغز استخوان را مختل و ایجاد آپلازی مغز استخوان و لوسمی میلوئید حاد کند.

**۲ - هیدروکربن‌های پلی‌سیکلیک:** حاصل اختراق گاز و زغال سنگ در صنایع فولاد و قیر و دوده هستند. آنها کارسینوژن هستند خصوصاً در مورد سرطان اسکروروتوم، مثانه و ریه.

**۳ - ارگانوکلرین‌ها (مواد آلی هالوژن‌دار)** موادی مقاوم در برابر تجزیه و چربی دوست هستند. برخی از آنها آفتکش هستند مثل DDT و لینдан و آلدربین و دیلدرین. برخی غیرآفتکش هستند مثل بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه (PCB) و دیوکسین.

مسمومیت حاد DDT باعث سمیت عصبی می‌شود. ارگانوکلرین‌ها باعث اختلالات غدد درون ریز شده و فعالیت ضد استروژنی یا ضد آندروژنی دارند.

ارگانوکلرین‌های غیرآفتکش باعث اختلالات پوستی مثل فولیکولیت و درماتوز آکنه‌ای می‌شوند که کلرآکنه نام دارد و همچنین اختلال کبدی و CNS ایجاد می‌کنند.

**نکته مهم:** کلرآکنه شامل آکنه، کیست، هیپریگماتاتسیون پوست و هیپرکراتوز در اطراف صورت و پشت گوش است.

**۴ - بیس‌فول ای (BPA)** در ساخت ظروف پلی‌کربنات نگهدارنده آب و غذا و بطری‌ها و قوطی‌های غذایی بکار می‌رود. عوارض آن اختلال در سیستم اندوکربن و بیماری قلبی است.

**۵ - کلرید وینیل** که در ساخت رزین‌های پلی‌وینیل به کار می‌رود باعث آنزیوپسارکوم کبدی می‌شود.

**۶ - استنشاق غبارات معدنی** باعث بیماری‌های ریوی مزمن به نام پنوموکونیوز می‌شود.

شایع ترین پنوموکونیوزها عبارتند از:

- تماس با زغال سنگ (در معادن زغال سنگ)
- سیلیس (در ماسه‌شوبی و سنگ‌بری)
- آربیست (در صنایع عایق و معادن)
- بریلیوم (در معادن و کارخانه‌ها)

### اثرات تنبکو

تبناکو شایع ترین عامل برونداد سرطان و مسئول %۹۰ سرطان‌های ریه است. معمولاً به صورت سیگار و تنبکوی بدnon دود مصرف می‌شود. استنشاق غیرفعال تنبکو توسط افراد غیرسیگاری هم باعث سرطان ریه می‌شود. سیگار مهم‌ترین عامل قابل پیشگیری مرگ است. ترک

قلب می‌شوند. آرسنیک به صورت طبیعی در آب و خاک وجود دارد.

آرسنیک در چوب، علف‌کش‌ها و ترکیبات کشاورزی و صنایع معدن کاری و ذوب فلزات وجود دارد.

**نکته مهم:** تری‌اکسید آرسنیک درمان اصلی لوسمی پرومیلوسیتیک حاد است.

علائم مسمومیت حاد با آرسنیک شامل درد شکمی شدید، اسهال، آریتمی قلبی و شوک و سندروم زجر تنفسی و انسفالوپاتی حاد است. علت این اثرات تداخل با فسفوریل‌اسیون اکسیداتیو میتوکندری است.

تماس مزمن با آرسنیک باعث تغییرات پوستی به صورت هیپرپیگماتاتسیون و هیپرکراتوز است که ممکن است باعث کارسینوم سلول بازال و کارسینوم سلول سنگفرشی پوست شود. همچنین پلی‌نوروپاتی حسی حرکتی قرنیه و افزایش خطر کارسینوم ریه رخ می‌دهد.

**نکته مهم:** آرسنیک باعث ملانوم نمی‌شود. تفاوت تومورهای پوستی ناشی از آرسنیک با انواع دیگر، متعدد بودن ضایعات و ظهور ضایعات در کف دست و پا است.

### کادمیوم

به واسطه تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن ترجیحاً برای کلیه و ریه سمی است. کادمیوم در باتری‌های نیکل-کادمیوم وجود دارد.

عمدتاً کادمیوم از طریق غذا وارد بدن می‌شود. کادمیوم اضافی باعث بیماری انسدادی ریه و سمیت کلیوی به صورت آسیب توبولی و نارسایی کلیه می‌شود. همچنین اختلالات اسکلتی ایجاد می‌کند (به دلیل دفع کلسیم).

آب آلوده با کادمیوم باعث بیماری Itai-itai در زنان پس از یائسگی می‌شود که شامل استئوپروز، استئومالاسی و بیماری کلیوی است.

### تماس‌های صنعتی و کشاورزی

**۱ - حلال‌های آلی** مثل کاروفورم و تراکلرید کربن که در رنگ‌بری و برداشت لکه‌های روغن استفاده می‌شوند. تماس حاد با مقداری بالای این مواد باعث سرگیجه و گیجه و سرکوب CNS و کوما می‌شود.

تماس با مقداری کم آنها باعث سمیت کبدی و کلیوی می‌شود.

جدول ۸-۲ بیماری‌های انسانی همراه با مواجهات شلی

عضو/ سیستم	اثر	عامل سمی
سیستم قلبی عروقی	بیماری قلب	CO, سرب، حلال‌ها، کبالت، کادمیوم
سیستم تنفسی	سرطان بینی	ایزوپروپیل الکل، غبار چوب
سرطان ریه		رادون، آزبست، سیلیکا، بیس (کلرومتیل) اتر، نیکل، آرسنیک، کروم، گاز خردل
بیماری انسدادی مژمن ریه		غبار غلات، غبار ذغال‌سنگ، کادمیوم
افزایش حساسیت‌پذیری		بریلیوم، ایزو‌سیانات‌ها
تحریک		آمونیاک، اکسیدهای گوگرد، فورمالدئید
فیبروز		سیلیکا، آزبست، کبالت
سیستم عصبی	نوروباتی محیطی	حلال‌ها، اکریل‌امید، کلرید متیل، جیوه، سرب، آرسنیک، DDT
راهرفت آتاکسیک		کلردان، تولوئن، اکریل‌امید، جیوه
CNS		الکل‌ها، کتون‌ها، الدئیدها، حلال‌ها
آب مروارید		پرتوتابی فرابنفش
سیستم ادراری	سمیت	جیوه، سرب، اترهای گلیکول، حلال‌ها
سرطان مثانه		نفتیل‌آمین‌ها، ۴-آمینوی‌فنیل، بنزیدین، محصولات لاستیکی
ناباروری مردان		سرب، پلاستی‌سیزرهای فنالاتی
ناباروری زنان		کادمیوم، سرب
تراتوژن		جیوه، بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه‌شده
لوسمی		بنزن، رادون، اورانیوم
پوست	فولیکولیت و درماتیت آکنه‌ای شکل	بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه‌شده، دی‌اکسین‌ها، سومون گیاهی
سرطان	پرتوتابی فرابنفش	
دستگاه گوارش	کلرید و بنیل	

CO: مونوکسید کربن؛ DDT: دی‌کلارو دی‌فنیل تری‌کلرواتان؛ CNS: سیستم عصبی مرکزی.

## ۲- کارسینوژنی:

مهمنترین اجزاء دود سیگار که کارسینوژن هستند شامل هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای و نیتروزآمین‌ها هستند.

خطایجاد سرطان ریه به صورت [بسته در سال] بیان می‌شود.

علاوه بر سرطان ریه دود سیگار باعث سرطان حفره دهان، مری، پانکراس و مثانه نیز می‌گردد. دود سیگار اثرات کارسینوژن سایر مواد را نیز افزایش می‌دهد، مثلاً افزایش ۱۰ برابری سرطان ریه در کارکنان در تماس با آزبست و اورانیوم که سیگار می‌کشند نسبت به آنهایی که سیگار نمی‌کشند وجود دارد.

**نکته مهم:** ترکیب الکل و تنبکو اثرات سرطان زایی را چند برابر می‌کند خصوصاً در مورد سرطان حفره دهان و حنجره و مری.

۳- آترواسکلروز و انفارکتوس میوکارد: مکانیسم اثر

سیگار همواره در کاهش ریسک بیماری مؤثر است.

ماده مؤثر اصلی سیگار نیکوتین است که یک آلکالوئید موجود در برگ تنبکو است که با بیماری‌های مرتبط با تنبکو ارتباط مستقیم ندارد ولی به شدت اعتیادآور است. نیکوتین از طریق اتصال به گیرنده‌های مغزی و آزادکردن کاته‌کولامین‌ها باعث افزایش ضربان قلب و فشارخون و بروون ده قلب می‌شود. شایع‌ترین بیماری‌های ناشی از سیگار عبارتند از: آمفیزم-برونشیت مژمن و سرطان ریه. مکانیسم‌های اثر تنبکو عبارتند از:

۱- اثرات تحریکی مستقیم روی مخاط نایی-برونشی که باعث التهاب و افزایش موکوس می‌شوند (برونشیت). همچنین فراخوانی لکوستیت‌ها به ریه باعث افزایش تولید الاستاز و آسیب بافتی ریه و آمفیزم می‌گردد.

جدول ۸-۴. کارسینوژن‌های مختص عضو موجود در دود تباکو

کارسینوژن (ها)	عضو
هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای آромاتیک ۴ - (متیل نیتروامینو) - ۱ - (۳ - پیریدیل)	ریه، حنجره
بوتانون (NNK)	-
بولونیوم ۲۱۰	-
N - نیتروز و نورونیکوتین (NNN)	مری
NNK(?)	لوز المعده
۴ - آمینو بی فنیل، ۲ - نفتیل آمین	مثانه
هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای آромاتیک، NNN, NNK	حفره دهان:
۲۱۰ N, NNK, بولونیوم	سیگار کشیدن
حفره دهان: افیه	حفره دهان: افیه

جدول ۸-۳. اثرات منتخب برخی از اجزاء دود تباکو

ماده	تأثیر
کارسینوژن	قیر
هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای	کارسینوژن
آромاتیک	نیکوتین
تحریک و تضعیف گانگلیونی، پیشبرد	تومور
پیشبرد تومور و تحریک مخاطی	ذبول
کارسینوژن	بنزوپیرین
اختلال در حمل و استفاده از اکسیژن	CO
سمیت برای مژک‌ها و تحریک مخاطی	فرمالدئید
سمیت برای مژک‌ها و تحریک مخاطی	اکسیدهای نیتروژن
کارسینوژن	نیتروزامین

الکل‌های مزمن تحمل به الکل پیدا می‌کنند و میزان بالاتری را متابولیزه می‌کنند. قسمت عده الکل در ۳ مسیر آنزیمی زیر متابولیزه می‌شود و به استالدیید تبدیل می‌شود (در کبد):

- (۱) الکل دهیدروژناز (۲) سیتوکروم P450 (۳) کاتالاز.

مهمترین این روش‌ها الکل دهیدروژناز موجود در هپاتوپیستها است.

البته در سطوح بالاتر، سیستم میکروزومی اکسید کننده اتانول که از سیتوکروم P450 و ایزوفرم CYP2E1 استفاده می‌کند نیز نقش دارند. کاتالاز اهمیت کمتری دارد و فقط ۵٪ اتانول را متابولیزه می‌کند.

القاء آنزیم‌های P450 به وسیله الکل باعث افزایش میزان حساسیت افراد الکلی به سایر داروها است. مثلاً داروهای استامینوفن، کوکائین، داروهای بیهودی و کارسینوژن‌ها و حلال‌های صنعتی.

استالدیید حاصل از الکل توسط استالدیید دهیدروژناز به استات تبدیل می‌شود که در زنجیره تنفسی میتوکندری استفاده می‌شود.

اثرات سمی متعدد اتانول عبارتند از:

- ۱ - اکسیداسیون الکل توسط الکل دهیدروژناز باعث کاهش NAD و افزایش NADH می‌شود. از آنجا که NAD برای اکسیداسیون اسیدهای چرب ضروری است بنابراین کمبود آن باعث تجمع چربی در کبد افراد الکلی می‌گردد. همچنین باعث

سیگار شامل تجمع پلاکتی، کاهش اکسیژن میوکارد، بیماری ریوی همراه با هیپوکسی، افزایش تقاضای اکسیژن و کاهش آستانه فیریلایاسیون بطنی است.  $\frac{1}{3}$  موارد حملات قلبی ناشی از سیگار است.

۴ - **سیگار کشیدن** مادر خطر سقطهای خودبخودی و تولد قبل از موعد را بالا می‌برد و باعث تأخیر رشد داخل رحمی می‌شود.

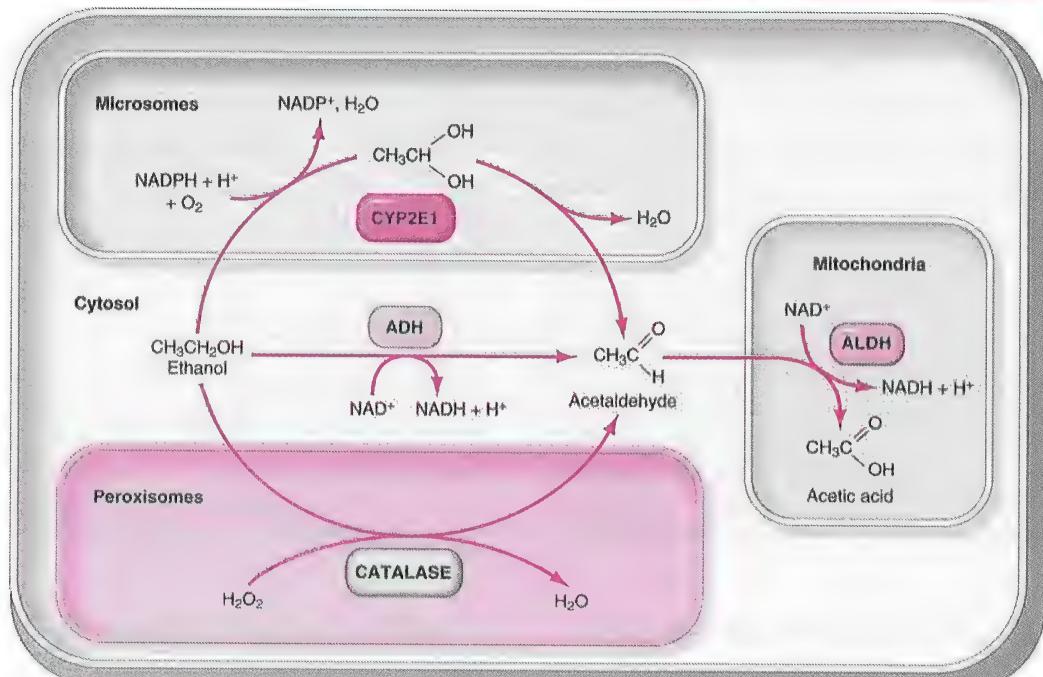
۵ - **استنشاق غیرفعال سیگار** نیز اثرات مضر دارد مثلاً در افراد در مواجهه با دود سیگار خطر سرطان ریه و انفارکتوس قلبی و آسم و بیماری تنفسی افزایش دارد.

**نکته مهم:** استنشاق غیرفعال دود در غیرسیگاری‌ها را می‌توان با اندازه‌گیری سطح خونی کوتینین (متابولیت نیکوتین) تخمین زد.

## اتانول

اتانول بعد از مصرف بدون تغییر از عده و روده کوچک جذب می‌شود و در تمام بافت‌ها به نسبت مستقیم با سطوح خونی توزیع می‌شود و کمتر از ۱۰٪ الکل بدون تغییر در ادرار و عرق و هواهای بازدم دفع می‌شود. میزان الکل در بازدم مناسب با سطح خونی است و اساس آزمون تنفسی مورد استفاده در مراکز قانونی را تشکیل می‌دهد.

**نکته مهم:** غلظت ۸۰ mg/dL الکل معادل تعریف مستی است. خواب‌آلدگی در غلظت ۲۰۰ mg/dL و استنپور در ۳۰۰ mg/dL و کما در دوزهای بالاتر رخ می‌دهد.



**شکل ۱-۸.** متابولیسم اتانول. اکسیداسیون اتانول به استالدیئد از طریق سه مسیر مختلف و تولید اسید استیک. به این تکته توجه کنید که اکسیداسیون با کمک الكل دهیدروژناز (ADH) در سیتوزول انجام می‌شود؛ سیستم سیتوکروم P-450 و ایزوفرم CYP2E1 آن در ER (میکروزوم‌ها) قرار دارند و کاتالاز در پراکسیزوم‌ها قرار دارد. اکسیداسیون استالدیئد توسط آلدیئد دهیدروژناز (ALDH) در میتوکندری اتفاق می‌افتد.

در اعصاب مرکزی الكل روی ساختمان‌های ساب‌کورتیکال اثر دارد که فعالیت قشر را تنظیم می‌کنند. بنابراین باعث تحریک و اختلال در رفتارهای قشری و حرکتی و عقلانی می‌شود. البته در سطوح بالاتر الكل، نورون‌های قشری و مراکز بصل‌النخاع نیز تضعیف می‌شوند و ایست تنفسی رخ می‌دهد.

### عوارض الکلیسم مزمن

- ۱- **کبد** جایگاه اصلی آسیب مزمن کبد است. که باعث تغییرات چربی و هپاتیت الکلی و سیروز می‌شود.
- ۲- در **دستگاه گوارش** گاستریت، خونریزی معده، زخم معده و واریس مری ایجاد می‌کند.
- ۳- **اثرات عصبی**. کمبود تیامین رخ می‌دهد که باعث نوروباتی محيطی و سندروم ورنیکه کورسکوف می‌گردد. آتروفی مغزی و دژنراسیون مخچه‌ای و نوروباتی اپتیک نیز رخ می‌دهد.
- ۴- **اثرات قلبی عروقی**. آسیب میوکارد باعث

اسیدوز لاکتیک می‌گردد.

۲- سمت استالدیئد: در نیمی از افراد نقص در آنزیم استالدیئد دهیدروژناز وجود دارد که این افراد پس از مصرف الكل دچار برافروختگی و تاکی‌کاردی می‌شوند.

۳- تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن. متابولیسم الكل توسط CYP2E1 منجر به تولید ROS و پراکسیداسیون غشاء سلولی می‌شود.

۴- آزادسازی اندوتوكسین. الكل باعث آزادسازی اندوتوكسین از باکتری‌های گرم منفی فلور روده می‌شود. اندوتوكسین باعث رهاشدن TNF از ماکروفازها و سلول‌های کوپفر کبدی می‌گردد.

### عوارض الکلیسم حاد

اثر حاد الكل عمدهاً روی سیستم اعصاب مرکزی است. اما روحی مده و کبد نیز اثر دارد. در کبد تغییر چربی یا استاتانوز کبدی رخ می‌دهد. در معده گاستریت حاد و زخم معده رخ می‌دهد.

(A) ترکیب استروژن-پروژسترون خطر سرطان پستان را افزایش می‌دهد ولی مصرف استروژن تنها، در زنان هیستروکتومی شده خطر سرطان پستان را کاهش می‌دهد.

(B) MHT اثر حفاظتی در برابر آتروساکلروز و بیماری کرونر در زنان کمتر از ۶۰ سال دارد، اما در سن بالاتر از ۶۰ سالگی تأثیر حفاظتی ندارد. MHT به طور کلی نباید برای پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی یا سایر بیماری‌های مزمن بکار رود.

(C) MHT خطر سکته مغزی و ترومبوامبولی وریدی را بالا می‌برد. خطر ترومبوامبولی وریدی در ۲ سال اول درمان و زنانی که فاکتورهای خطر دیگر مثل بی‌حرکتی و افزایش انعقادپذیری به دلیل جهش‌های فاکتور V لیدن و پروتومیین دارند بیشتر است.

**نکته مهم:** MHT برای درمان علائم یائسگی در اوایل یائسگی بکار روند ولی نباید برای پیشگیری درازمدت از بیماری‌های مزمن استفاده شوند.

کاردیومیوپاتی انساعی احتقانی (کاردیومیوپاتی الکلی) می‌شود مقادیر متوجه کل باعث افزایش HDL و ممانعت از تجمع پلاکتی می‌شود و بنابراین اثرات محافظت کننده دارد. ولی مصرف مقادیر زیاد کل باعث کاهش HDL و افزایش احتمال بیماری عروق کرونر و افزایش فشارخون می‌شود.

#### ۵- پانکراتیت حاد و مزمن

۶- اثرات روی جنین. مصرف کل در حاملگی باعث سندروم الکلی جنین می‌شود که شامل میکروسفالی، تأخیر رشد و اختلالات صورت نوزاد و کاهش فعالیت ذهنی است. **نکته مهم:** مصرف کل در سه ماهه اول بارداری آسیب بیشتری دارد.

۷- کارسینوژن. سرطان‌های حفره دهان و مری و کبد و پستان در خانم‌ها با الکل ارتباط دارند.

۸- سوуетغذیه. اتانول منبع انرژی است و به جای غذا مصرف می‌شود. بنابراین الکلیسم مزمن با سوуетغذیه و کمبود ویتامین‌های گروه B همراه است.

### آسیب ناشی از عوامل درمانی و داروها و اکنش‌های ناخواسته دارویی (ADR)

ADR به اثرات نامطلوب داروهایی گفته می‌شود که در شرایط درمانی رایج تجویز می‌شوند. ۱۰٪ این موارد کشنده هستند.

ADR خطر محاسبه شده در دوزی است که جهت رسیدن به حداثر اثر درمانی دارو لازم است. مثال‌های داروهای این گروه: داروهای ضد سرطان، تتراسایکلین‌ها، استروژن‌ها و داروهی ضد بارداری خوارکی، استامینوفن و آسپیرین می‌باشند.

### استروژن برونزاد و ضد بارداری خوارکی

#### ۱- درمان جایگزین هورمون یائسگی (MHT)

شایع ترین شکل آن تجویز استروژن با بروژسترون است.

**نکته مهم:** مصرف استروژن تنها، خطر سرطان رحم را افزایش می‌دهد.

- MHT برای عوارض یائسگی مثل گرگفتگی، استئوپروز و کاهش سکته مغزی بکار رود ولی دارای عوارض مثل سرطان پستان و سکته مغزی و ترومبوامبولی وریدی است.

- اثرات MHT به نوع رژیم درمانی بکار رفته (ترکیب استروژن-استروژن)، سن، وضعیت فاکتورهای خطر بیمار، طول مدت درمان و دوز هورمون‌ها و فرمول و روش تجویز دارو بستگی دارد.

### ۲- ضد بارداری‌های خوارکی (OCP)

این داروها حاوی یک استرادیول صناعی و مقدار متغیری پروژستین (ماده ترکیبی) هستند. البته انواع کمی از آنها فقط حاوی پروژستین هستند.

در حال حاضر در انواع ترکیبی، مقدار استروژن کمتر از ۵۰ میکروگرم در روز است که عوارض جانبی کمتری دارد. اثرات OCP‌ها عبارتند از:

(A) کارسینوم پستان که خطر آن را افزایش نمی‌دهند.  
(B) کارسینوم اندومتر و تخمدان. OCP‌ها در برابر آنها اثرات حفاظتی دارند.

(C) سرطان سرویکس. خطر سرطان سرویکس را در زنان مبتلا به عفونت HPV افزایش می‌دهند.  
(D) ترومبوامبولی.

OCP‌ها با افزایش خطر ۳ تا ۶ برابری ترومبویز وریدی و ترومبوامبولی ریوی همراهند. علت این امر افزایش ساخت فاکتورهای انعقادی در کبد است.

**نکته:** ابته خطر ترومبوامبولی ناشی از OCP دو تا ۶ برابر کمتر از ترومبوامبولی بارداری است.

(E) بیماری قلبی عروقی.  
OCP خطر بیماری شریان کرونر را در زنان کمتر از ۳۰ سال یا زنان با سن بالاتر غیرسیگاری افزایش نمی‌دهد، ولی در

تمایل به خونریزی نیز به دلیل مهار سیکلولوکسیژنائز پلاکتی رخ می‌دهد که خونریزی به صورت پتشی و پوست و احشا ظاهر می‌شود.

**نکته مهم:** مخلوطهای ضد درد حاوی آسپرین و فناستین یا آسپرین و استامینوفن، در صورت مصرف مزمن باعث نفریت بینایی‌کلیه و نکروز پاییلری کلیه می‌شوند که به آن نفرپاتی آنالژزیک گویند.

### سوء مصرف داروها

به معنای استفاده از داروهای روان‌گردن به روشهای مختلف از روش‌های درمانی یا اجتماعی مقبول عموم می‌باشد.

### کوکائین

کوکائین از برگ گیاه کوکا استخراج می‌شود و به صورت پودر محلول در آب هیدروکلرید کوکائین است، ولی در هنگام فروش به آن تالک یا لاکتوز اضافه می‌شود. کریستالی شدن کوکائین باعث تولید کراک می‌شود. کراک قویتر از کوکائین است. هر دو به صورت تدخین، تزریقی یا خوراکی استفاده می‌شود. کوکائین باعث سرخوشی و تحریک و افزایش هوشیاری می‌شود و بسیار اعتیاد‌آور است.

### اثرات مسمومیت با کوکائین

۱- قلبی-عروقی. کوکائین مقلد سمپاتیک است و در اعصاب مرکزی باعث بلوک برداشت مجدد دوپامین و در پایانه‌های آدرنرژیک باعث بلوک برداشت مجدد اپی‌نفرين و نورالی‌نفرين می‌گردد. اثرات آن به صورت تاکی‌کاردی و هیپرتانسیون و انقباض عروق محیطی است. همچنین ایسکمی میوکارد و تنگی عروق کرونر و تشکیل لخته ایجاد می‌کند و نایابان می‌تواند باعث انفارکتوس میوکارد شود. کوکائین با افزایش فعالیت سمپاتیک و اختلال در انتقال یون‌ها در میوکارد، باعث آریتمی کشنده می‌شود. عوارض کوکائین وابسته به دوز نیستند.

۲- اثرات CNS شامل افزایش درجه حرارت بدن و تشنج است.

۳- اثرات روی جنین. مصرف کوکائین در بارداری باعث کاهش خونرسانی به جفت و هیپوکسی جنین و سقط خودبخودی و اختلال تکامل عصبی جنین می‌گردد.

۴- مصرف مزمن کوکائین باعث سوراخ سپتوم بینی، کاهش ظرفیت انتشار ریوی و کاردیومیوپاتی انساعی می‌شود.

زنان بالای ۳۵ سال و سیگاری خطر را دو برابر افزایش می‌دهد. (F) آدنوم کبدی

صرف OCP باعث افزایش این تومور خوش‌خیم کبدی در زنان می‌شود. به خصوص در زنان مسن‌تر که مدت طولانی OCP مصرف کرده‌اند.

### استامینوفن

استامینوفن در دوزهای درمانی در کبد با گلوكورونید یا سولفات کونزروگه می‌شود. ۵٪ یا کمتر از آن، از طریق P450 متاپولیزه می‌شود و به NAPQI تبدیل می‌شود. در دوزهای خیلی بالا NAPQI تجمع یافته و منجر به نکروز کبدی مرکز لوبولی می‌گردد. مکانیسم‌های آسیب با واسطه NAPQI (N استیل بنزوکینونیمین) عبارتند از:

۱- اتصال کووالان به پروتئین‌های کبدی

۲- تخلیه GSH احیا شده

تخلیه GSH منجر به حساسیت هپاتوسیت‌ها به مرگ سلولی ناشی از گونه‌های واکنشی اکسیژن می‌شود. فاصله بین دوز درمانی استامینوفن (۰/۵g) و دوز سمی آن (۱۵-۲۵g) زیاد است و معمولاً داروی بی‌خطری محسوب می‌شود.

مسومومیت با استامینوفن ۵٪ موارد نارسایی حاد کبد را ایجاد می‌کند که علائم آن تهوع و استفراغ و اسهال و شوک و برقان است.

درمان مراحل اولیه مسمومیت با استامینوفن، تجویز N-استیل سیستئین است که GSH را بازسازی می‌کند. ولی موارد شدید مسمومیت باعث نارسایی کبد می‌شود که با نکروز مرکز لبولی همراه است و نیاز به پیوند کبد دارد.

### آسپرین (استیل سالیسیلیک اسید)

صرف دوز بالای آسپرین ابتدا باعث آلکالوز تنفسی و سپس اسیدوز متاپولیک می‌شود که اغلب کشنده است. خوردن مقداری ۳ تا ۵ گرم در کودکان و ۱۰ تا ۳۰ گرم در بالغین کشنده است. سمیت مزمن آسپرین که سالیسیلیسم نام دارد، در افرادی که روزانه بیش از ۳۰۰ مصرف کنند رخ می‌دهد.

عوارض آن سرگیجه و وزوزگوش و سردد و اشکال شناوری و آشتفتگی ذهنی و خواب‌آلودگی و تهوع و استفراغ و اسهال است. این حالت می‌تواند به سمت تشنج و اغما پیش‌رفت کند.

همچنین گاستریت حاد اروزو و زخم معده رخ می‌دهد.

## جدول ۸-۵. برخی واکنش‌های ناخواسته دارویی شایع و عامل آنها

واکنش	دیس‌کرازی‌های خونی*	آسیب‌رسان اصلی
جلدی	گرانولوسیتوپنی، کم خونی آپلاستیک، پان‌سیتوپنی کم خونی همولیتیک، ترموبوسیتوپنی	عوامل آنتی‌نفوپلاستیک، سرکوب‌کننده ایمنی و کلرامفنیکل پنی‌سیلین، میتل دوپا، کینیدین
قلی	کهیر، ماکول‌ها، پایول‌ها، وزیکول‌ها، پشنی، درماتیت اکسفولیاتیو، بثورات ثابت دارویی، پیگماناتاسیون غیرطبیعی	عوامل آنتی‌نفوپلاستیک، سولفونامیدها، هیدانتوئین‌ها، بعضی از آنتی‌بیوتیک‌ها و بسیاری داروهای دیگر
کلیوی	آریتمی‌ها کاربیدومیوپاتی	تئوفیلین، هیدانتوئین‌ها دوکسوسروبیسین، دانوروبیسین
ریبوی	گلاؤمرولونفریت نکروز حاد توبولی بیماری توبولواینترستیشیال با نکروز پاپیلری	پنی‌سیلامین آنتری‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی، سیکلوسپورین، آمفورتیسین B فناستین، سالیسیلات‌ها
کبدی	تغییر چربی آسیب منتشر هپاتوسالور کلستاز	سالیسیلات‌ها نیتروفورانتوئین بوسولفان، نیتروفورانتوئین، بلئومایسین
سیستمیک	آنافیلاکسی ستدرم لوپوس اریتماتوی سیستمیک (لوپوس دارویی)	پنی‌سیلین هیدرالازین، پروکائین آمید
سیستم عصبی مرکزی	وزوز گوش و سرگیجه واکنش‌های دیستونیک حاد و سندرم پارکینسون	سالیسیلات‌ها آنتری‌سایکوتیک‌های فنوتیازینی آرامیکش‌ها

\* نمای تقریباً نیمی از تمام مرگ‌های مربوط به دارو.

اثرات فیزیکی هروئین عبارتند از:

- ۱- اثرات فارماکولوژیک
- ۲- واکنش نسبت به مواد کاهنده دوز آن
- ۳- واکنش افزایش حساسیت

## هروئین و سایر اپیوئیدها

هروئین از گیاه خشخاش به دست می‌آید و شبیه مورفین است. هروئین از کوکائین خطرناک‌تر است. اثرات آن سرخوشی، توهمندی، خواب‌آلودگی و تسکین است.

- ۱ - PCP (۱- فنیل‌سیکلوهگزیدین پیریدین)
- ۲ - فنیل‌سیکلیدین و کتامین (عوامل بیهودشی)
- ۳ - لیسرژیک اسید دی‌اتیل آمید (LSD) که قوی‌ترین توهمنداست.
- ۴ - اکستازی (MPMA، ۳ و ۴ و ۵ متنیل‌های اکسی‌مت‌آمفتامین)
- ۵ - نمک حمام

LSD به صورت حاد بر روی خلق و عاطفه و تفکر اثر کرده و منجر به رفتارهای عجیب و خطرناک می‌شود. استفاده مزمن اکستازی CNS را از سروتونین تخلیه می‌کند و باعث افسردگی، اختلالات خواب، اضطراب و رفتار خشن می‌شود.

## آسیب‌ناشی از عوامل فیزیکی ترومای مکانیکی

نوع آسیب به شکل شیء اصابت کننده و میزان انرژی تخلیه شده و نوع بافت بستگی دارد.

- ۱ - **ساییدگی** (abrasion) بر اثر سایش یا مالش پوست رخ داده و فقط لایه اپیدرم سطحی را برمی‌دارد.
- ۲ - **کوتفتگی** (contusion) توسط اجسام غیرنوک تیز ایجاد می‌شود و مشخصه آن صدمه به عروق خونی و خروج خون از رگ‌ها به داخل بافت‌ها است.
- ۳ - **بریدگی** (laceration) یک از هم گسیختگی یا کشش پاره کننده بافت است که با واردکردن نیرو توسط جسم غیرنوک تیز رخ می‌دهد. بریدگی‌ها عروق خونی پل‌زننده سالم و حاشیه‌های نامنظم دارند.
- ۴ - **زخم برشی** (incision) بر اثر اجسام نوک تیز رخ می‌دهد و عروق خونی پل‌زننده قطع شده‌اند.
- ۵ - **زخم سوراخ‌شدنگی** (puncture) بر اثر وسیله باریک و طویل ایجاد می‌شود که اگر بافت را سوراخ کند **زخم نافذ** (penetrating) و اگر از بافت عبور کند و زخم خروجی هم تولید کند **زخم سوراخ کننده** (perforating) نام دارد.

## آسیب‌های حرارتی

سوختگی حرارتی: شدت بالینی سوختگی به عوامل زیر بستگی دارد: عمق سوختگی، درصد سوختگی، آسیب‌های داخلی ناشی از استنشاق بخارات داغ و سمی، درمان زودرس.

- ۴ - عوارض ناشی از سرنگ مشترک

## همه ترین اثرات جانبی هردوئین

- ۱ - مرگ ناگهانی به دلیل تضعیف تنفسی، آریتمی و ایست قلبی و ادم ریوی است.

۲ - بیماری ریوی شامل ادم، آمبولی سپتیک، آبسه ریوی، عفونت‌های فرست طلب و گرآنولوم ناشی از تالک می‌باشد. گرآنولوم‌ها عموماً در ریه و گاهی در طحال و کبد و غدد لنفاوی رخ می‌دهد. در گرآنولوم‌ها کریستال‌های تالک با نورپلاریزه مشاهده می‌شوند.

۳ - عفونت‌ها. شایع‌ترین محل عفونت پوست و بافت زیرجلدی و دریچه قلبی، کبد و ریه‌ها هستند. ۱۰٪ افراد بستری دچار اندوکاردیت هستند که اغلب سمت راست قلب به خصوص دریچه سه‌لتی را درگیر می‌کند. عامل اصلی اندوکاردیت استافیلکوک اورئوس است و سپس قارچ‌ها قرار دارند. هپاتیت ویروسی و HIV نیز شایع است که به دلیل تزریق سرنگ آلوده است.

۴ - ضایعات پوستی. شامل آبسه و سلولیت و زخم است. اسکار محل تزریق، هیپریگمانتسیون روى وریدها و وریدهای ترموبیوز نیز شایعند.

۵ - ضایعات کلیوی. دو شکل شایع آن آمیلوبیدوز کلیه و گلومرولواسکلروز کانونی است که باعث پروتئینوری و سندروم نفروتیک می‌شوند.

## ماری‌جوانا

پرصرف‌ترین داروی غیرقانونی است. از برگ گیاه کانابیس ساتیبا تهیه می‌شود که حاوی ماده تراهیدروکانابینول (THC) است. البته THC دو اثر مفید دارویی دارد که شامل توانایی آن در کاهش فشار داخل چشم در گلوبوم و مقابله با حالت تهوع در بیماران سرطان است.

آثار حاد THC شامل اختلال ادراک حسی و هماهنگی است که طرف ۴ تا ۵ ساعت برطرف می‌شوند. تعداد ضربان قلب و فشارخون را نیز بالا می‌برد که می‌تواند باعث آنژین شود. عوارض ریوی آن شامل لارنژیت، فارنژیت، برونشیت، سرفه، خشونت صدا و آسم است.

## سایر داروهای ممنوعه

ubarintend az:

## جدول ۸-۶. داروهای مورد سوم مصرف مصرف شایع

گروه	هدف مولکولی	مثال‌ها
مخدرهای اپیوتیدی	گیرنده اپیوتیدی مو <sup>۱</sup> (آگونیست)	هروئین، هیدرومورفون (Dilaudid) اکسیکودون متادون (Dolophine)
آرامبخش و خواب‌آور	گیرنده GABA (آگونیست)	باربیتورات‌ها اتانول متاکوالون (Quaalude) گلوتاماید (Doriden) اتکلوروبنول (Placidyl)
محرك‌های روانی - حرکتی	ناقل دوپامین (آنتاگونیست) گیرنده‌های سروتونین (سمیت)	کوکائین آمفاتامین ۳ و ۴ - متیلن دی اکسی‌متا‌آمفاتامین (MDMA) (یعنی "ecstasy")
داروهای شبه فن‌سیکلیدین	کانال گیرنده NMDA گلوتامات (آنتاگونیست)	فن‌سیکلیدین (PCP) (یعنی "گرد فرشته") کتامین
کانابینوئیدها	گیرنده‌های CBI کانابینوئید (آگونیست)	ماری‌جوانا حشیش
نیکوتین	گیرنده نیکوتینی استیل کولین (آگونیست)	محصولات تنبکو
توهم‌زاها	گیرنده‌های 5HT <sub>2</sub> سروتونین (آگونیست)	لیسیژیک اسید دی‌اتیل آمید (LSD) مسکالین پسیلوسین

:CB1: گیرنده کانابینوئیدی نوع ۱، GABA: گاما‌امینوبوتیریک اسید، ۵HT<sub>2</sub>: ۵ هیدروکسی تریپتامین، NMDA: متنیل D آسپارتات، PCP: فنیل سیکلوهگزیل بیپریدین

## انواع سوختگی

**نکته مهم:** سوختگی‌های بالای ۵۰٪ چه سطحی و چه عمقی خطرناک و کشنده‌اند. در سوختگی‌های بالای ۲۰٪ شوک هیپولیمیک، ادم منتشر و ادم ریوی رخ می‌دهد. صدمه ناشی از استنشاق: در اثر تأثیر مستقیم حرارت روحی راههای هوایی است. گازهای محلول در آب مثل کلرین، دی‌اکسید‌گوگرد و آمونیاک نیز در راههای هوایی واکنش می‌دهند و اسید و باز تولید می‌کنند و باعث التهاب و تورم می‌شوند که ممکن است باعث انسداد مجاری می‌گردد. گازهای محلول در چربی مثل اکسید نیترو با احتمال زیاد به

۱ - با ضخامت ناکامل شامل درجه یک (درگیری اپی‌تیال) و درجه دوم (درگیری اپی‌درم و درم سطحی)  
۲ - با ضخامت کامل که تخریب کامل اپی‌درم و درم همراه با از دست رفتن ضمایم درم هستند. سوختگی درجه سوم و چهارم از این گروهند.

## ریفت‌شناصی سوختگی

در سوختگی با ضخامت کامل ظاهر آنها سفید، زغالی، خشک و بدون حس هستند. ولی سوختگی با ضخامت ناکامل صورتی، لکهای همراه با تاول و دردناک هستند. در بافت مرده نکروز اتفاقی در مجاورت بافت زنده وجود دارد که التهاب و اگزودا

1- Mu opioid receptor

**نکته مهم:** دمای رکتال بالای ۱۰۶ فارنهایت با پیش‌آگهی بدی همراه است.

### هیپوترمی

بر اثر مواجهه طولانی مدت با دمای پایین محیط رخ می‌دهد که در الکلی‌های بی‌خانمان شایع است. در دمای پایین از دست رفتن هوشیاری و برادیکاردی و فیریلاسیون دهليزی رخ می‌دهد. سردشدن بافت‌ها دو اثر دارد:

۱ - اثرات مستقیم که ناشی از اختلالات فیزیکی داخل سلول و غلظت بالای نمک، ثانویه به کربستالی شدن آب بدن است.

۲ - اثرات غیرمستقیم ناشی از تغییرات در گرددش است چرا که سرما باعث انقباض عروق و افزایش نفوذپذیری می‌شود که باعث ادم می‌شود. همچنین افزایش ویسکوزیته خون باعث صدمه ایسکمیک و تغییرات دژنراتیو اعصاب محیطی می‌شود. در صورتی که ایسکمی طول بکشد انفارکتوس بافت‌ها مثل گانگرن انگشتان یا پاها رخ می‌دهد. به وضعیت فوق پای خندقی گفته می‌شود که باعث قطع عضو می‌گردد.

### آسیب الکتریکی

صدمات الکتریکی دو نوع دارد: ۱) سوختگی، ۲) فیریلاسیون بطنه یا نارسایی مرکز قلبی و تنفسی. نوع آسیب به شدت و مسیر جریان بستگی دارد. جریان ولتاژ خانگی در صورت مقاومت پایین محل باعث سوختگی در محل ورود و اعضای داخلی و اسپاسم کزاری عضلات می‌شود که نهایتاً باعث خگی و مرگ می‌گردد. جریان‌های ولتاژ بالا مثل صاعقه نیز عوارض مشابه دارند، به اضافه اینکه با احتمال بیشتری باعث فلنج بصل‌النخاع و سوختگی وسیع می‌شوند.

### آسیب ناشی از پرتوهای یونیزان

اشعه‌ها طیف وسیعی از انرژی دارند که طیف الکترومغناطیسی را تشکیل می‌دهند و آنها را به دو نوع یونیزان و غیریونیزان تقسیم می‌کنند.

۱ - اشعه‌های غیریونیزان عبارتند از: UV (فرابنفش)، مادون قرمز، میکروویو و امواج صوتی. این امواج اتم‌ها را در مولکول حرکت می‌دهد ولی باعث جابجایی الکترون‌ها نمی‌شوند.

۲ - در مقابل پرتوهای یونیزان باعث جابجایی الکترون‌ها

مسیرهای هوازی عمقی‌تر رسیده و پنومونیت ایجاد می‌کنند. تظاهرات ریوی در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول بروز نمی‌کنند.

علت اصلی مرگ در سوختگی، نارسایی چند عضوی است که ناشی از سپسیس است. شایع‌ترین میکروب مهاجم در سوختگی‌ها سودومونا آثرهاینونزا است و پس از آن استاف اورئوس و قارچ‌ها به خصوص کاندیدا قرار دارند.

همچنین در سوختگی‌ها دفاع سلولی و هومورال مختلط می‌شود و عملکرد لنفوسیت‌ها و فاگوسیت، مختلط می‌شود. گسترش مستقیم باکتری در خون و رهاسدن اندوتوكسین‌ها نیز رخ می‌دهد.

پنومونی، شوک سپتیک و نارسایی کلیه و ARDS شایع‌ترین عوارض خطرناک هستند.

اثر دیگر سوختگی، وضعیت هیپرمتاپولیک با از دست رفتن گرما و افزایش نیاز به مواد مغذی است. در صورت سوختگی ۴۰٪ سطح بدن، میزان متابولیسم پایه دو برابر می‌شود.

### هیپرترمی

۱ - **کرامپ حرارتی** بر اثر از دست دادن الکتروولیت‌ها از راه تعریق رخ می‌دهد. کرامپ عضلانی در ورزش شدید شاه علامت آن است.

۲ - **خستگی ناشی از حرارت** شایع‌ترین سندروم هیپرترمی است که شروع ناگهانی دارد و با ضعف و کلاپس همراه است و علت آن نارسایی سیستم قلبی عروقی و هیپولومی است.

۳ - **گرمایزدگی (heat stroke)** ناشی از اختلال تنظیم دما است که تعریق متوقف شده و افزایش دمای بدن رخ می‌دهد. مکانیسم اصلی اتساع عروق محیطی و کاهش حجم خون در گرددش است. نکروز عضلات و میوکارد و آریتمی‌ها و DIC شایع هستند. گرمایزدگی در افراد دچار نقص قلبی عروقی و افراد دچار استرس شدید فیزیکی مثل ورزشکاران و سربازان و افراد مسن شایع است.

۴ - هیپرترمی بدخیم، به دلیل حرارت بالا نیست. بلکه یک وضعیت ژنتیکی است که حاصل جهش در ژن‌هایی مثل RYR1 است که سطح کلسیم را در عضلات اسکلتی کنترل می‌کنند. در این افراد، تماس با مواد بیهوده در هنگام جراحی باعث افزایش سریع در سطح کلسیم عضلات اسکلتی می‌شود که باعث سفتی عضلات و افزایش تولید گرما می‌گردد. مرگ و میر هیپرترمی بدون درمان ۸۰٪ است، ولی با درمان سریع به ۵٪ می‌رسد.

زیر در برابر پرتوتابی آسیب بیشتر می‌بینند: گنادها، مغز استخوان، بافت‌های لنفوئید و مخاط گوارش.

۴- هیپوکسی، تولید گونه‌های فعال اکسیژن مهم‌ترین مکانیسم آسیب DNA است. هیپوکسی بافتی در مرکز تومورهای دارای رشد سریع با اسکولاریته ضعیف دیده می‌شود و ممکن است وسعت آسیب و تأثیر رادیوتراپی روی تومور را کاهش دهد.

۵- آسیب عروقی. آسیب اندوتیال باعث تنگی و انسداد عروقی و فیبروز و آتروفی می‌شود. این تغییرات ماهها تا سال‌ها بعد رخ می‌دهند.

**نکته مهم:** علیرغم حساسیت کم سلول‌های مغز به پرتوتابی، آسیب عروقی ناشی از پرتوتابی به صورت دیررس در این بافت‌ها ظاهر می‌شود.

### آسیب DNA و کارسینوژن

مهم‌ترین هدف اشعه یونیزان DNA است. انواع آسیب DNA در اثر اشعه عبارتند از: ۱) آسیب بازی منفرد (۲) شکستگی در یک یا دو رشته DNA<sup>۳</sup> (۳) اتصال متقاطع DNA و پروتئین‌ها.

این آسیب در سلول‌های زنده از طریق مکانیسم‌های ترمیم مثل پروتئین ATM و P53 جبران می‌شود. اگر آسیب بدون ترمیم باشد یا ترمیم غیردقیق رخ دهد (مثلاً به دلیل جهش در P53) آسیب سالولی، باعث ایجاد چesh می‌گردد و ممکن است سبب تومور شود.

### فیبروز

فیبروز در نواحی تحت رادیوتراپی سرطان معمول است که هفت‌ها تا ماه‌ها بعد رخ می‌دهد. پرتو یونیزان باعث آسیب عروقی و ایسکمی می‌شود و کشته شدن سلول‌های بنیادی و رهاسدن سایتوکاپین‌های التهابی و آسیب عروقی باعث فعال شدن فیبروبلاست‌ها و ایجاد فیبروز می‌شوند.

### ریفت‌شناسی اثرات پرتوتابی

۱- تغییرات ساختاری کروموزوم مثل حدف، شکستگی، جابجایی و به هم ریختگی دوک میتوزی و ایجاد آنابلوئیدی و پلی‌بلوئیدی می‌باشد.

۲- تغییرات هسته‌ای به صورت تورم هسته، تراکم کروماتین و آپوپتوز، ایجاد سلول‌های غیرطبیعی و سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای هستند.

می‌شوند که به آن یونیزاسیون می‌گویند. پرتوهای یونیزان عبارتند از: اشعه X و گاما و نوترون با انرژی بالا و ذرات آلفا و ذرات بتا.

**نکته مهم:** ذرات بتا شامل الکترون‌ها و ذرات آلفا دارای دو پرتوون و دو نوترون هستند.

**نکته مهم:** ذرات آلفا آسیب شدید در ناحیه محدود ایجاد می‌کنند ولی پرتوهای X و گاما در یک محدوده طولانی و عمیق آسیب ایجاد می‌کنند ولی شدت آسیب کمتری به بافت وارد می‌کنند. پرتوهای یونیزان اثرات جهش زایی، سرطان زایی و تراوتونی دارند.

### احصای اثارات مربوط به پرتوتابی

۱- **کوری** تعداد واپاشی یک ماده را بیونوکلئوتید در واحد ثانیه است (Ci) یک کوری معادل  $3/7 \times 10^{-10}$  واپاشی در ثانیه است.

۲- **گری** (Gy) انرژی جذب شده توسط بافت هدف است. یک گری معادل  $10^{-4}$  ارگ در هر گرم بافت است. یک سانتی‌گری معادل ۱۰۰ راد (R) است.

۳- **سیورت** (SV) یک واحد دوز معادل است که به اثرات بیولوژیک پرتوتابی بستگی دارد و وسعت آسیب را بیان می‌کند. سیورت برابر دوز جذب شده (برحسب گری)  $\times$  اثربخشی نسبی بیولوژیک (RBE) است.

۴- اثربخشی نسبی بیولوژیک به نوع پرتو، حجم بافت و نوع بافت و مدت زمان مواجهه بستگی دارد.

**نکته مهم:** دوز مؤثر پرتوهای ایکس به صورت میلی‌سیورت بیان می‌شود. برای پرتوهای X یک میلی‌سیورت = ۱ میلی‌گری است.

### تعیین کننده‌های اصلی اثرات بیولوژیک پرتوتابی

۱- میزان دریافت پرتو، دوز متابو نسبت به دوز یکنواخت اثرات مضر کمتری دارد. سلول‌های طبیعی قابلیت ترمیم سریع‌تری نسبت به سلول‌های تومور دارند.

۲- اندازه ناحیه: اگر در نواحی کوچک پرتو تابیده شود، بدن قادر به تحمل آن است ولی اگر دوز اندک در نواحی بزرگتر تابیده شود خط‌ناک است.

۳- توانایی تکثیر سلولی. سلول‌های در حال تقسیم سریع بیشتر از سلول‌های خاموش مستعد آسیب هستند. در سلول‌های در حال تقسیم آسیب DNA باعث القاء پیام‌رسانی P53 می‌شود که باعث توقف چرخه سلولی و آپوپتوز می‌شود. بنابراین بافت‌های

### جدول ۷-۸. دوز آستانه تخمینی در اندام‌های خاص جهت ایجاد اثرات حاد

دوز (Sv)	اعضو	اثر بر روی سلامتی	پرتوتابی
۰/۱۵	بیضه‌ها	نازایی موقت	
۰/۵۰	مغز استخوان	سرکوب خون‌سازی	
۱/۰-۲/۰	پوست	اثرات پوستی برگشت‌پذیر (مانند قرمزی)	
۲/۵-۶/۰	تخمدان‌ها	نازایی دائمی	
۳/۰-۵/۰	پوست	از دست دادن گذرای موها	
۳/۵	بیضه‌ها	نازایی دائمی	
۵/۰	عدسی چشم	آب مروارید	

**نکته مهم:** در دوزهای بسیار بالای اشعه، پیکنوز سریع ظاهر می‌شود.

۳ - تغییرات سیتوپلاسمی به صورت تورم سیتوپلاسم و تغییر شکل میتوکندری و دندراسیون رتیکولوم اندوبلاسمیک و پاره‌شدن غشاء پلاسمایی ظاهر می‌شوند.

۴ - تغییرات عروقی و فیبروز بینایینی که در عروق به صورت تورم و واکوکله‌شدن اندوتیلیوم و نکروز جدار عروق کوچک مثل موبیگ‌ها و نوله‌های ظاهر می‌شوند. عروق ممکن است پاره شده یا ترومبوز شوند. پس از آن تکثیر اندوتیلیال و هیالینیزه شدن کلژن و ضخیم‌شدن لایه مدیا دیده می‌شود که باعث تنگی و انسداد مجرای عروقی می‌شود. سپس افزایش کلژن بینایینی موجب اسکار و فیبروز می‌شود.

### اثرات پرتوتابی بر اندام‌ها

حساس‌ترین ارگان‌ها: گنادها، مغز استخوان و بافت لنفاوی و پوشش مجاری گوارشی هستند.

#### ۱ - دستگاه خون‌ساز و لنفاوی.

ظرف چند ساعت اول پرتوتابی لنفوپنی و چروکیدگی غدد لنفاوی و طحال رخ می‌دهد.

در مغز استخوان نیز آپلازی رخ می‌دهد.

**نکته مهم:** نیمه عمر گرانولوستیت‌ها ۱ روز و پلاکت‌ها ۱۰ روز و گلیوب قرمز ۱۲۰ روز است. بنابراین اولین اثرات پرتوتابی روی گرانولوستیت‌ها است.

پس از افزایش اولیه نوترووفیل‌ها، ظرف چند روز نوتروپنی رخ می‌دهد. در هفته دوم پس از پرتوتابی تعداد نوترووفیل‌ها به صفر می‌رسد. بهبودی گرانولوستیت‌ها ۲ تا ۳ ماه طول می‌کشد. ترموبوسیتوپنی در انتهای هفته اول بارز می‌شود و پس از چند ماه بهبود می‌یابد. آنما پس از ۲ تا ۳ هفته ظاهر شده و برای ماهها باقی می‌ماند.

**نکته مهم:** دوزهای بسیار بالای پرتوتابی باعث آپلازی مدادوم و آنما آپلاستیک می‌شود در حالی که دوزهای کم باعث آپلازی گذرا می‌گردد.

#### ۲ - تماس محیطی و ایجاد سرطان

تماس با دوزهای ۱۰۰ میلی‌سیورت به بالا باعث افزایش بروز سرطان می‌شوند که شامل لوسی‌ها و تومورهایی مثل کانسر تیروئید و پستان و ریه می‌باشند.

**نکته مهم:** در افرادی که به جهت لنفوم هوچکین تحت رادیوتراپی قرار می‌گیرند، احتمال لوسی میلورید حاد و

### پرتوتابی به تمام بدن

حتی دوزهای کم پرتوتابی در سطح وسیع بدن باعث اثرات خط‌ترنگ می‌گردد. دوز کمتر از ۱ میلی‌سیورت علامت ندارد. دوزهای بالاتر باعث سندروم اشعه حاد می‌شود که دستگاه خون‌ساز، گوارش و CNS را درگیر می‌کند.

### بیماری‌های تغذیه‌ای

هم کمبود تغذیه و هم تغذیه بیش از حد باعث بیماری می‌شوند.

### سوء‌تغذیه

مواد ضروری در رژیم غذایی عبارتند از:

- ۱ - انرژی کافی به صورت کربوهیدرات و پروتئین و چربی برای نیازهای متabolیک روزانه
- ۲ - اسیدهای آمینه ضروری و اسیدهای چرب که جهت ساختن پروتئین‌ها و چربی‌ها هستند.

جدول ۸-۸. اثرات پرتوتابی به تمام بدن

>50Sv	10-20Sv	2-10Sv	1-2Sv	0-1Sv	
مغز	روده باریک	مغز استخوان	لنفوسیت‌ها	ندارد	محل اصلی آسیب
آناکسی، اغما	اسهال، تب،	لکوپنی، خون‌ریزی،	لکوپنی متوسط	—	علایم و نشانه‌های اصلی
تشنج، استفراغ	اختلالات الکتروولیتی	ریزش مو، استفراغ			
۱-۴ ساعت	استفراغ				زمان بندی
%۱۰۰	۵-۱۴ روز	۴-۶ هفته	۱ روز تا ۱ هفته	—	کشندگی
		متغیر (۰-۸۰%)	ندارد	—	

### سوء‌تغذیه حاد و شدید

سوء‌تغذیه شدید حاد (SAM) به صورت نسبت وزن به قد زیر ۳۰ انجراف می‌کند از استاندارد WHO تعريف می‌شود. در گذشته SAM سوء‌تغذیه پروتئین-انرژی (PEM) نامیده می‌شد. در این بیماری پروتئین و کالری دریافتی بدن کافی نیست. دو بیماری مهم این گروه شامل **ماراسموس و کواشیور کور** هستند.

پروتئین‌های بدن دو دسته هستند:

- ۱ - پروتئین‌های سوماتیک که در عضله اسکلتی هستند و در ماراسموس تحت تأثیر قرار می‌گیرند.
- ۲ - پروتئین‌های احشایی که به ویژه در کبد قرار دارند و در کواشیور کور بیشتر درگیر می‌شوند.

تشخیص SAM با روش معمول مقایسه وزن برای قد استاندارد است. روش دیگر اندازه‌گیری ذخایر چربی، توده ماهیچه‌ای و سطوح پروتئین‌های خاص است. کاهش پروتئین سوماتیک باعث کاهش محیط قسمت میانی بازو می‌شود که برای ارزیابی ماراسموس بکار می‌رود.

البته اندازه‌گیری ضخامت چین‌های پوستی نیز بکار می‌رود. برای ارزیابی پروتئین‌های احشایی، پروتئین‌های سرم مثل آلبومین و ترانسفرین اندازه‌گیری می‌شوند.

**نکته مهم:** اخیراً نقش میکروبیوم دستگاه گوارش در پاتوژن SAM مطرح شده است و در کودکان مبتلا به SAM فلور میکروبی روده با کودکان طبیعی تفاوت دارد.

### ماراسموس

زمانی که کالری غذا کمبود شدید داشته باشد رخ می‌دهد. کودکان مبتلا توده عضلانی و پروتئین‌های سوماتیک را کاتابولیزه می‌کنند. علائم در کودکان:

۳ - ویتامین‌ها و مواد معدنی که به عنوان کوازنزیم یا هورمون در مسیرهای متابولیک هستند و یا مانند کلریسم و فسفر به عنوان اجزاء ساختاری هستند.

**سوء‌تغذیه اولیه:** یکی از این اجزاء در رژیم غذایی وجود ندارد.

**سوء‌تغذیه ثانویه یا وضعیتی:** دریافت مواد مغذی کافی است ولی سوء‌جذب یا اختلال در ذخیره ماده مغذی و یا از دست رفتن ماده مغذی یا افزایش نیاز به آن وجود دارد.

سوء‌تغذیه ثانویه سه دلیل کلی دارد: (۱) بیماری‌های گوارشی، (۲) بیماری‌های تحلیل برندۀ مزمن، (۳) بیماری‌های حاد بحرانی.

علل شایع سوء‌تغذیه عبارتند از:

۱ - فقر

۲ - ناآگاهی مثلاً کمبود آهن در برخی شیرخواران که فقط غذای شیری مصنوعی مصرف می‌کنند رخ می‌دهد و یا مصرف برنج بدون سیوس باعث کمبود تیامین می‌شود و یا اینکه در نواحی دور از اقیانوس، آب و غذا فاقد ید است.

۳ - الکلیسم مزمن که این افراد دچار کمبود ویتامین‌های تیامین (B1)، پیریدوکسین (B6)، فولات و ویتامین A می‌شوند.

۴ - بیماری‌های حاد و مزمن که باعث افزایش نیاز متابولیک می‌شوند مثل سرطان‌ها و ایدز.

۵ - محدودیت غذایی تحمیل شده از خود فرد. شامل بی‌اشتهایی عصبی و پرخوری عصبی هستند که این افراد نگران تناسب اندام هستند و یا ترس غیرمعمول از بیماری قلبی عروقی دارند.

۶ - علل دیگر مثل بیماری گوارشی، سوء‌جذب‌ها، درمان دارویی و تغذیه کامل وریدی.

۵- کمبود ویتامین‌ها  
۶- نقایص اینمی و استعداد ابتلا به عفونت‌های ثانویه

### ریفت‌شناسی SAM

شاهد علامت‌های آناتومیک SAM عبارتند از:

- ۱- نارسایی رشد
- ۲- ادم محیطی در کواشیور کور
- ۳- از دست رفتن چربی و آتروفی عضله که در ماراسموس واضح‌تر است.
- ۴- کبد در کواشیور کور، بزرگ و چرب است ولی سیروز نادر است.

- ۵- در کواشیور کور (به ندرت در ماراسموس) در روده کوچک اندکس میتوزی کریبت‌های غدد روده کاهش دارد که باعث آتروفی مخاط روده و از دست رفتن پرزها و پرزهای ریز می‌گردد. همچنین کمبود آنزیم‌های روده کوچک مثل دی‌سکاریداز و عدم تحمل لاکتوز رخ می‌دهد.
- ۶- مغز نوزادان هیپوپلاستیک است که عمدتاً ناشی از کاهش پیش‌سازهای گلوبول قرمز است. بنابراین کم خونی هیپوکروم و میکروسویتیک ناشی از کمبود آهن و یا کم خونی مختلط میکروسویتیک-ماکروسویتیک ناشی از کمبود فولات رخ می‌دهد.

- ۷- مغز نوزادان به دنیا آمده از مادران مبتلا به سوء‌تعذیه و شیرخواران دچار SAM در ۱ تا ۲ سالگی، دچار آتروفی مغزی، تعداد کاهش یافته نورون‌ها و میلینیزه شدن مختل ماده سفید می‌شود.

- ۸- آتروفی تیموسی و لنفوئیدی که در کواشیور کور واضح‌تر است.

- ۹- تغییرات آناتومیک ناشی از عفونت‌ها مثل کرم‌ها و انگل‌ها

- ۱۰- کمبود مواد مغذی مثل ویتامین‌ها و ید

### سوء‌تعذیه ثانویه

عدم‌آ در افراد مسن و دچار بیماری مزمن و بستری و ناتوان رخ می‌دهد.

سوء‌تعذیه شدید کاشکسی نام دارد که در سرطان پیشرفت‌ه رخ می‌دهد. علت آن ترشح سایتوکاین‌هایی مثل TNF از تومور است.

- ۱- عقب‌ماندگی رشد و از دست دادن توده عضلانی
- ۲- لاغری اندام‌ها و بزرگی سر نسبت به بدن
- ۳- کم خونی و تظاهرات کمبود ویتامین‌ها
- ۴- نقص اینمی به خصوص اینمی سلول T
- ۵- افزایش عفونت‌ها

**نکته مهم:** در ماراسموس پروتئین احشایی تغییر کمی دارد و بنابراین آلبومین سرم طبیعی یا کمی کاهش دارد.

**نکته مهم:** در ماراسموس چربی زیرجلدی نیز متابولیزه می‌شود که علت آن کمبود تولید لپتین است که باعث تحریک محور هیپوپلاسموس و تولید کورتیزول می‌شود و باعث لیپولیز می‌گردد.

### کواشیور کور

زمانی رخ می‌دهد که محرومیت از پروتئین بیشتر از کمبود کالری باشد.

کواشیور کور شایع‌ترین شکل SAM است که در آفریقا بسیار شایع است.

کواشیور کور در موارد زیر شایع است:

- ۱- کودکانی که از شیر زود گرفته می‌شوند
- ۲- اسهال مزمن
- ۳- افراد دچار سوء‌جذب پروتئین
- ۴- افرادی که دچار از دست رفتن مزمن پروتئین هستند مثل انتروپاتی از دست دهنده پروتئین، سندروم نفروتیک و سوختگی وسیع

۵- رژیم‌های غذایی تفننی و نامناسب در کواشیور کور برخلاف ماراسموس پروتئین احشایی از دست می‌رود و باعث کمبود آلبومین و ادم منتشر می‌گردد، ولی چربی زیرجلدی و عضلات نسبتاً سالم هستند.

وزن کودکان مبتلا ۶۰ تا ۸۰ درصد میزان طبیعی است. علائم بیماری در کودکان:

- ۱- ضایعات پوستی به صورت هیپریگماتیاسیون و پوسته‌ریزی و هیپوپیگماتیاسیون متناوب که رنگ پوسته پوسته ایجاد کند.

۲- تغییرات مو به صورت نوارهای متناوب که رنگ و تیره، موی ظریف و نازک و از دست رفتن اتصال محکم مو به پوست سر

- ۳- وجود کبد چرب بزرگ به دلیل کاهش ساخت قسمت حامل پروتئین در لیپوپروتئین‌ها

۴- ایجاد بی‌علاقگی و بی‌قراری و بی‌اشتهاایی

۳- کمبود منفرد یک ویتامین نادر است و معمولاً چند نوع ویتامین کمبود می‌باشد.

### ویتامین A

مهم‌ترین عملکرد ویتامین A حفظ بینایی طبیعی و تنظیم رشد و تمایز سلولی و تنظیم متابولیسم چربی است. ویتامین A محلول در چربی است و جذب آن به صفراء و آنزیم‌های پانکراس و آنتی‌اکسیدان‌ها و جذب روده‌ای بستگی دارد. ویتامین A چند شکل دارد: رتینول- رتینال- اسید رتینوئیک.

ویتامین A در مواد غذایی حیوانی مثل جگر، ماهی، تخم مرغ، شیر و کره و سبزیجات برگدار مثل هویج و کدو و اسفناج وجود دارد. این سبزیجات دارای کاروتونوئیدها هستند که پیش‌ساز ویتامین A هستند و مهتم‌ترین آنها بتاکاروتون است.

**نکته مهم:** مقادیر مجاز ویتامین A به صورت واحد معادل رتینول بیان می‌شوند.

- رتینول شکل انتقالی و استر رتینول شکل ذخیره‌ای ویتامین A است.

- رتینوئید یک اصطلاح کلی برای مواد طبیعی و صناعی مشابه با ویتامین A است.

رتینول و بتاکاروتون از دیواهه روده جذب می‌شوند و در شیلومیکرون‌ها حمل شده و در کبد توسط گیرنده آپولیپوپروتئین E برداشته می‌شوند و به صورت استر رتینول ذخیره می‌شوند. این استرها می‌توانند از کبد آزاد شوند. رتینول به پروتئین اختصاصی متصل شونده به رتینول (RBP) متصل می‌شود و وارد خون می‌شود. برداشت رتینول و RBP در بافت محیطی به گیرنده RBP سطح سلول وابسته است. رتینول در سلول هدف آزاد شده و RBP به خون بر می‌گردد.

رتینول در بافت‌های محیطی به استر رتینیل تبدیل شده و ذخیره می‌شود و یا به اسید رتینوئیک تبدیل می‌شود.

**نکته مهم:** ۹۰٪ ذخیره ویتامین A در کبد و در اطراف سلول‌های ستاره‌ای اطراف سینوزوئیدی (ایتو) است. این ذخیره معمولاً برای ۶ ماه کافی است.

### عملکرد ویتامین A

۱- حفظ بینایی در نور کم در فرآیند بینایی چهار رنگدانه حاوی ویتامین A نقش دارند: یک رودوپسین و سه یدروپسین.

### بی‌اشتهاای عصبی و پرخوری عصبی (بولیمیا)

بی‌اشتهاای عصبی گرسنگی خود القا شده است که باعث کاهش وزن می‌شود. اما در بولیمی بیمار افراط در غذاخوردن دارد ولی عمداً در خود استفراغ ایجاد می‌کند.

**نکته مهم:** بولیمی از بی‌اشتهاای شایع‌تر است و پیش‌آگهی بهتری دارد. ۱ تا ۲ درصد زنان و ۱ درصد مردان به این بیماری مبتلا هستند. متوسط سن شروع بیماری ۲۰ سالگی است.

یافته‌های بی‌اشتهاای عصبی عبارتند از:

۱- اثرات اندوکرین مثل آمنوره در اثر کاهش ترشح هورمون GnRH و در نتیجه کاهش LH و FSH

۲- کاهش تولید هورمون تیروئید که باعث عدم تحمل سرمه، برادیکاردی، بیوست و تغییرات پوست و مو می‌شود.

۳- دهیدراتاسیون و اختلالات الکترولیتی

۴- افزایش موی بدن ولی موها نازک و لانوگو هستند

۵- کاهش تراکم استخوان در اثر سطح پایین استروژن

۶- کم خونی و لفوفی و کاهش آلبومین خون و هیپوکالمی

۷- افزایش استعداد به آریتمی قلبی و مرگ ناگهانی ناشی از هیپوکالمی

یافته‌های بولیمی عبارتند از:

۱- آمنوره و بی‌نظمی قاعدگی در کمتر از ۵۰ درصد بیماران که به دلیل طبیعی بودن نسبی وزن بیمار و سطح گنادوتروپین هاست.

۲- استفراغ مداوم و استفاده مداوم از مسهل‌ها و دیورتیک‌ها

۳- عدم تعادل الکترولیت‌ها (هیپوکالمی) و استعداد ابتلا به آریتمی قلبی

۴- آسپیراسیون ریوی محتویات معده

۵- پارگی مری و معده

### کمبود ویتامین‌ها

نکات اصلی عبارتند از:

۱- سیزده ویتامین برای سلامت ضروری هستند که ۴ تا (A, D, K, E) محلول در چربی و بقیه محلول در آب هستند.

**نکته:** در سوعد جذب چربی کمبود ویتامین‌های محلول در چربی رخ می‌دهد.

۲- برخی ویتامین‌ها می‌توانند درونزاد ساخته شوند مثل ویتامین D (از استروئیدها)، ویتامین K و بیوتین از فلور روده و

نیاسین از تریپتوфан.

**آنٹی‌اکسیداسیون**

۶- درمان اختلالات پوستی مثل آکنه و پسوریازیس و

درمان لوسومی پرومیلوسیتی حاد

علل کمبود ویتامین A عبارتند از:

۱- سوءتعذیه یا سوءجذب چربی

۲- عفونت‌ها

۳- سندروم‌های سوءجذب مثل سلیاک، کرون و کولیت

۴- جراحی جهت کاهش وزن بدن و استفاده از روغن‌های معدنی به عنوان ملین

**اثرات کمبود ویتامین A**

۱- از اولین تظاهرات کمبود آن اختلال بینایی به خصوص در نور کم (شب‌کوری) است.

۲- تغییرات اپی‌تیلیوم به صورت متاپلازی و کراتینیزاسیون مثل متاپلازی سنگفرشی و کراتینیزاسیون در اپی‌تیلیوم اشکی که خشکی چشم (اگزروفتالمی) و خشکی ملتحمه ایجاد می‌کند.

همچنین تجمع بقایای کراتینی در پلاک‌های کدر قرنیه (لکه بیتوت) و سپس خوردگی و نرم‌شدن و تخریب قرنیه (کراتومالاسی) و نهایتاً کوری کامل رخ می‌دهد.

**نکته مهم:** کمبود ویتامین A باعث متاپلازی اپی‌تیلیوم استوانه‌ای به اپی‌تیلیوم سنگفرشی کراتینی دار تبدیل می‌شود.

۳- متاپلازی سنگفرشی در اپی‌تیلیوم مجاور هوایی فوقانی و ادراری که باعث استعداد ابتلا به عفونت‌های ربوی و سنگ کلیه و مثانه می‌شود. همچنین هیپرپلازی و کراتینیزه‌شدن اپی‌درم باعث درماتوز فولیکولی و پاپولی می‌شود.

۴- نقص اینمی که باعث عفونت سرخک و پنومونی و اسهال می‌شود.

**مسومیت با ویتامین A**

علائم مسمومیت حاد: سردد و سرگیجه و استفراغ و استوپور و تاری دید است. علائم مسمومیت مزمن به صورت کاهش وزن و بی‌اشتهاایی و تهوع و استفراغ و درد استخوانی است.

**نکته:** اسید رتینوئیک استئوکلاست‌ها را تحریک می‌کند و باعث جذب استخوان می‌گردد و در نتیجه خطر شکستگی افزایش می‌یابد.

**ویتامین D**

عملکرد عده ویتامین D حفظ سطح کلسیم و فسفر پلاسمای

**نکته:** رودوپسین در سلول استوانه‌ای بوده و حساس‌ترین رنگدانه به نور است و در نور کم اهمیت دارد.

**نکته:** یدوپسین‌ها در سلول‌های مخروطی هستند و به رنگ‌های اختصاصی پاسخ می‌دهند.

مراحل ساخت رودوپسین از رتینول تمام ترانس-ایزومریزاسیون

آن به ۱۱ رتینال سپس-تعامل با اپسین-تشکیل رودوپسین.

فوتومن نوری باعث تبدیل ۱۱ رتینال سپس به ترانس و ایجاد سیگنال بینایی می‌گردد که از طریق نورون‌های شبکیه به مغز می‌رسد.

سپس در تاریکی قسمتی از رتینال ترانس دوباره به ۱۱ سپس رتینال تبدیل می‌شود ولی قسمت عمده آن دوباره احیا شده و به رتینول تبدیل می‌شود.

**۲- فعال‌کردن تمایز سلول‌های اپی‌تیلیال:**

ویتامین A نقش مهم در تمایز اپی‌تیلیوم استوانه‌ای مترشحه موکوس دارد. این اثر از طریق فعال شدن گیرنده‌های اسید رتینوئیک (RAR) و گیرنده رتینوئیک X (RXR) صورت می‌گیرد. این گیرنده‌ها در تمایز و رشد سلول و کنترل چرخه سلولی نقش دارند.

**نکته مهم:** بیشترین تمایل به گیرنده‌های RAR در اسید رتینوئیک تمام ترانس وجود دارد.

**۳- اثرات متابولیک رتینوئیدها:**

RXR که توسط اسید رتینوئیک ۹ سپس فعال می‌شود، با گیرنده‌های هسته‌ای فعال شده توسط پروولیفراتور در پراکسیزوم (PPAR) و گیرنده ویتامین D متصل شوند. PPARها تنظیم کننده کلیدی اکسیداسیون اسید چرب در چربی و عضلات و ساخت چربی و متابولیسم لیپوپروتئین هستند.

**۴- تقویت اینمی در برابر عفونت‌ها:**

ویتامین A توانایی تحریک سیستم ایمنی را دارد. عفونت‌ها فراهمی‌زیستی ویتامین A را با القای پاسخ فاز حاد که باعث مهار ساخت RBP در کبد می‌شود کاهش می‌دهند. این کاهش RBP در کبد باعث افت سطح رتینول در گردش و کاهش سطح ویتامین A می‌شود. بنابراین مصرف مکمل ویتامین A در کودکان مبتلا به سرخک و افراد دچار سوءتعذیه مرگ و میر را کاهش می‌دهد و عوارض اسهال را کاهش می‌دهد. ویتامین A همچنین باعث حفظ و بازسازی اپی‌تیلیوم روده می‌گردد.

**۵- نقش حفاظت کننده در برابر نور و نقش**

از طریق افزایش لیگاند RANK روی استئوپلاست‌ها و تحریک گیرنده RANK روی استئوکلاست‌ها است. فعال شدن RANK باعث افزایشی فعالیت استئوکلاستی و جذب استخوان می‌گردد.

۴- افزایش معدنی شدن استخوان.

زیرا ویتامین D استئوپلاست‌ها را وادار به تولید استئوکلسین (پروتئین متصل شونده به کلسیم) می‌کند که باعث رسوب کلسیم در استخوان می‌شود.

### كمبود ویتامین D

راشی‌تیسم در کودکان در حال رشد و استئومالاسی در بالغین ایجاد می‌کند.

علل کمبود ویتامین D عبارتند از:

۱- رژیم غذایی ناقص

۲- تماس کم با نور خورشید در زنان دارای پوشش زیاد یا مناطق نیمکره شمالی و یا مادران دارای حاملگی متعدد

۳- اختلالات سوء‌جذب

۴- بیماری‌های کلیوی که باعث کاهش ساخت ۲۵ و ۱ دی‌هیدروکسی ویتامین D می‌شوند.

کمبود ویتامین D باعث هیپوکلسیمی شده و ترشح PTH را تحریک می‌کند که باعث موارد زیر می‌شود:

۱-  $\alpha_1$  هیدروکسیلاز کلیوی را فعال می‌کند که ویتامین D را افزایش می‌دهد.

۲- کلسیم را از استخوان حرکت می‌دهد.

۳- دفع کلیوی کلسیم را کاهش می‌دهد.

۴- دفع کلیوی فسفات را افزایش می‌دهد.

بنابراین سطح کلسیم به حالت طبیعی برمی‌گردد، اما هیپوفسافتامی ادامه می‌یابد و معدنی شدن استخوان مختل می‌گردد.

**نکته مهم:** استخوان‌های مسطح اسکلتی از طریق استخوان‌سازی درون غشایی تکامل می‌یابند. بنابراین در آنها سلول‌های مزانشیمی مستقیماً به استئوپلاست تبدیل و ماتریکس استئوئیدی کلارن دار را رسوب می‌دهند.

ولی استخوان‌های بلند توبول استخوان‌سازی داخل غضروفی دارند که غضروف در حال رشد صفحه اپی‌فیزی، معدنی شده و جذب می‌گردد و توسط ماتریکس استئوئید جایگزین می‌گردد که خود استئوئید دچار معدنی شدن می‌گردد تا استخوان را بسازد.

است. بنابراین کمبود ویتامین D باعث ریکتر و استئومالاسی و تنانی هیپوکلسیمیک می‌شود.

منبع عمده ویتامین D ساخت آن در پوست از ۷ دهیدروکلسترول توسط نور خورشید یا نور UV مصنوعی است.

تابش نور به این ماده باعث ایجاد کوله کلسیفروول (D<sub>3</sub>) می‌شود.

۹۰٪ ویتامین D از طریق دهیدروکلسترول پوست تأمین می‌شود و مابقی آن از منابع غذایی مثل ماهی و گیاهان و غلات است.

**نکته:** در منابع گیاهی ویتامین D به صورت ارگوسترول است که در بدن به ویتامین D تبدیل می‌شود.

مراحل متابولیسم ویتامین D عبارتند از:

۱- جذب از روده یا سنتز آن در پوست

۲- اتصال به  $\alpha_1$  گلوبولین پلاسمایی (پروتئین اتصالی به ویتامین D) و انتقال آن به کبد

۳- تبدیل به ۲۵ هیدروکسی ویتامین D توسط آنزیم ۲۵ هیدروکسیلاز در کلیه به ۲۵ و ۱

دی‌هیدروکسی ویتامین D تبدیل می‌شود.

**نکته بسیار مهم:** فعال ترین فرم ویتامین D، ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D است.

تولید ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D در کلیه‌ها با سه مکانیسم تنظیم می‌شود:

۱- هیپوکلسیمی باعث تحریک ترشح هورمون پاراتیروئید و

تقویت  $\alpha_1$  هیدروکسیلاز کلیه و تبدیل ۲۵ هیدروکسی به ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D می‌شود.

۲- هیپوفسافتامی به طور مستقیم باعث فعال شدن  $\alpha_1$  هیدروکسیلاز در کلیه می‌شود.

۳- سطوح افزایش یافته ۲۵ و ۱ دی‌هیدروکسی ویتامین D، باعث کاهش فعالیت  $\alpha_1$  هیدروکسیلاز می‌گردد و بنابراین فیدبک معکوس دارد.

### عملکرد ویتامین D

ویتامین D گیرنده هسته‌ای دارد و به DNA متصل و باعث القاء رونویسی زن‌های هدف می‌شود. گیرنده‌های ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D در اکثر سلول‌های هسته‌دار بدن وجود دارند و باعث اعمال فراوانی می‌شوند.

۱- تحریک جذب روده‌ای کلسیم در انتروسیت‌های روده

۲- تحریک بازجذب کلسیم در توبول دیستال کلیه

۳- همکاری با PTH برای تنظیم کلسیم خون که این کار

## ریفت‌شناسی کمبود ویتامین D

اختلال اصلی در راشی‌تیسم و استئومالاسی افزایش بیش از حد ماتریکس غیرمعدنی استخوان است. توالی تغییرات راشی‌تیسم:

- ۱ - رشد بیش از حد غضروف اپی‌فیزی در اثر کلسیفیکاسیون ناکافی و نارسایی سلول‌های غضروفی
- ۲ - باقیماندن توده‌های بدشکل و نامنظم غضروفی
- ۳ - رسوب ماتریکس استئوئید روی بقایای غضروفی
- ۴ - از هم گسیختگی در جایگزینی منظم غضروفی و بزرگ‌شدن و گسترش محل اتصال استخوان به غضروف
- ۵ - رشد بیش از حد و غیرطبیعی مویرگ‌ها و فیبروبلاست‌ها

۶ - بدشکل شدن استخوان بندی

تغییرات ایجاد شده ظاهری بستگی به مدت و شدت فرآیند کمبود دارد:

تغییرات اسکلتی در شیرخواری که هنوز راه نمی‌رود عبارتند از:

- ۱ - استخوان‌های پشت سر نرم و مسطح می‌شوند و استخوان پاریتال خم می‌شود که کرaniotabس نام دارد.
- ۲ - بر جستگی در پیشانی و ظاهر چهارگوش سر
- ۳ - بدشکل شدن قفسه سینه در اثر رشد بیش از حد غضروف که باعث تسبیح راشی‌تیسم می‌شود.
- ۴ - برآمده‌شدن استرنوم که دفورمیتی سینه کبوتری نام دارد.

- ۵ - کشش لبه دیافراگم به داخل که باعث ایجاد ناودان هاریسون می‌شود.
- ۶ - بدشکلی لگن

**نکته مهم:** در کودکی که راه می‌رود کمبود ویتامین D باعث بدشکلی تیبیا و لگن و مهره‌ها شده و لوردوز کمری و پاهای کمانی شکل ایجاد می‌کند. در بالغین کمبود ویتامین D باعث استئومالاسی می‌شود که ناشی از معدنی شدن ناکافی استئوئید است. بنابراین استخوان ضعیف و مستعد شکستگی است.

**نکته بسیار مهم:** شکستگی در بالغین عمدهاً در مهره‌ها و گردن استخوان فمور رخ می‌دهد.

**نکته مهم:** استئوئید غیرمعدنی در بررسی میکروسکوپی به صورت لایه پختیم ماتریکس صورتی رنگ دیده می‌شود که در اطراف تراپکول‌های طبیعی معدنی شده آبی‌رنگ دیده می‌شود.

## اثرات غیراسکلتی ویتامین D

- ۱ - ویتامین D در ماکروفازها و کراتینوسیت‌ها و بافت پستان و پروستات و کولون نیز تولید می‌شود.
- ۲ - ویتامین D اثرات تقویت اینمی دارد. در بیماران مبتلا به سل مکمل ویتامین D باعث افزایش تعداد لنفوسیت‌ها و تقویت پاکسازی مایکروبکتریوم‌ها می‌شود.
- ۳ - سطح کم ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D (کمتر از ۲۰ ng/mL) باعث افزایش استعداد ابتلا به سرطان کولون و پروستات و پستان می‌شود.

## سمیت ویتامین D

در اطفال می‌تواند باعث کلسیفیکاسیون متاستاتیک شود (خصوصاً در کلیه‌ها). در بالغین سمیت ویتامین D باعث درد استخوان و هیبریکلسمی می‌شود.

## ویتامین C

کمبود آن باعث اسکوروی می‌شود که با بیماری استخوانی در کودکان در حال رشد و خونریزی و اختلال در بهبودی خزم‌ها در بالغین و کودکان همراه است.

ویتامین C (اسید آسکوربیک) در بدن ساخته نمی‌شود ولی در شیر و فرآورده‌های حیوانی مثل جگر و ماهی و همچنین در میوه‌ها و سبزی‌ها مقدار آن زیاد است.

## عملکرد ویتامین C

۱ - باعث تسریع واکنش‌های هیدروکسیلاسیون و آمیداسیون می‌شود.

۲ - باعث فعال کردن پرولیل و لیزیل هیدروکسیلازها از پیش‌سازهای غیرفعال آنها می‌شود که هیدروکسیلاسیون پروکلاژن را ممکن می‌کند.

اگر این واکنش مختل شود، کلاژن فاقد استحکام کششی می‌گردد.

۳ - تسریع ساخت پلی‌پیتیدهای کلاژن

۴ - خواص آنتی‌اکسیدانی و توانایی در پاکسازی رادیکال‌های آزاد

**نکته مهم:** بیشترین ماده‌ای که تحت تأثیر کمبود ویتامین C قرار می‌گیرد کلاژن است، زیرا بیشترین محتوای هیدروکسی پرولین را دارد. این امر عامل استعداد به خونریزی در اسکوروی است.

## جدول ۸-۹. ویتامین‌ها: عملکردهای اصلی و سندروم‌های کمبود آنها

ویتامین	عملکرد	سندروم‌های کمبود	محلول در چربی
ویتامین A	جزئی از رنگدانه بینایی	شب کوری، خشکی چشم، کوری متاپلازی سنگفرشی	حفظاً اپی تلیوم تخصصی شده
ویتامین D	حفظ مقاومت در برابر عفونت	حساسیت به عفونت، مخصوصاً سرخک راشی تیسم در کودکان	تسهیل جذب روده‌ای کلسیم و فسفر و معدنی شدن استخوان
ویتامین E	آنتی‌اکسیدان اصلی، پاکسازی رادیکال‌های آزاد	استئومالاسی در بالغین دزئراییون نخاعی - مخچه‌ای	کوفاکتور کربوکسیلاسیون کبدی مواد پیش‌انعقادی، بیماری‌های خونریزی‌دهنده
ویتامین K	فاکتور II (پروتومبین)، VII، IX و X، پروتئین C و S		
محلول در آب			
ویتامین B1 (تیامین)	بری‌بری خشک و مرطوب، سندروم ورنیکه، سندروم کورساکوف	به عنوان پیروفسفات، کوآنزیم واکنش‌های دکربوکسیلاسیون	است.
ویتامین B2 (ریبوفلاوین)	به کوآنزیم قلاوین مونونوکلئوتید و فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید تبدیل می‌شود، کوفاکتور برای بسیاری از آنزیم‌ها در متابولیسم واسطه‌ای	شیلوز، استوماتیت، گلوسیت، درماتیت، واسکولاریزاسیون قرنیه	
نیاسین	جزئی از نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید (NAD) و فسفات، دخیل در واکنش‌های اکسیداسیون - احیای (redox) مختلف	پلاگر - سه D: دمانس، درماتیت، اسهال	
ویتامین B6 (پیریدوکسین)	مشتقاتش به عنوان کوآنزیم در بسیاری از واکنش‌های واسطه‌ای دخالت دارند.	شیلوز، گلوسیت، درماتیت، نوروپاتی محیطی	
ویتامین B12	جهت متابولیسم طبیعی فولات و سنتز DNA مورد نیاز است.	بیماری سیستمیک ترکیبی (آنمی مگالوبلاستیک و دزئراییون راه‌های خلفی جانی طناب نخاعی)	
ویتامین C	تداوم میلینیزه‌شدن راه‌های طناب نخاعی در بسیاری از واکنش‌های اکسیداسیون و احیا و نیز در هیبروکسیلاسیون کلاژن، دخالت دارد.	اسکوروی	
فولات*	جهت انتقال و استفاده از واحدهای یک کربنی در سنتز ضرری است.	آنمی مگالوبلاستیک، نقایص لوله عصبی	
اسید پانتوتئیک	جزئی از کوآنزیم A	هیچ سندروم غیر آزمایشگاهی شناسایی نشده است.	
بیوتین	کوفاکتور در واکنش‌های کربوکسیلاسیون	سندروم بالینی کاملاً مشخصی وجود ندارد.	

عوایق کمبود ویتامین C عبارتند از:

- ۱ - اختلال در ساخت کلاژن
- ۲ - خونریزی لثه و پوستی
- ۳ - اشکال در استحکام مفاصل

## کمبود ویتامین C

در افراد سالخورده یا الکلی‌های مزمن یا افراد دچار سوءتغذیه و بیماران تحت دیالیز صفاقی و همودیالیز و همچنین افراد دارای رژیم غذایی خاص دیده می‌شود.

## جدول ۱۰-۸. عناصر کمیاب انتخاب شده و سندروم‌های کمبود

عنصر	عملکرد	روی
نماهای بالینی	اساس کمبود	تأمین ناکافی در رژیم‌های راش دور چشم‌ها، دهان، بینی و مقدد که به آن آکرودرماتیت انتروپاتیکا می‌گویند
غذایی صناعی		تداخل در جذب آن توسط بی‌اشتهاای و اسهال
تداخل در کودکان		کندی رشد در کودکان
سایر عناصر غذایی		خطای مادرزادی متابولیسم
خطای مادرزادی متابولیسم		اختلال در بهبود زخم و سیستم ایمنی
اختلال دید شبانه		اختلال در بهبود زخم و سیستم ایمنی
ناباروری		ناباروری
رژیم غذایی ناکافی		رژیم غذایی ناکافی
از دسترفتن مزمن خون		از دسترفتن مزمن خون
تأمین ناکافی در غذا و آب		گواتر و هیپوتیروثیدیسم
تأمین ناکافی در رژیم صناعی ضعف عضلانی		تأمین ناکافی در رژیم صناعی ضعف عضلانی
تداخل در جذب		اختلالات عصبی
اتصال منقطع غیرطبیعی کلائز		دریافت ناکافی در خاک و آب پوسیدگی‌های دندان
دریافت ناکافی در خاک و آب		صرف مکمل ناکافی
پوسیدگی‌های دندان		میزان ناکافی در خاک و آب میوپاتی، کاردیومیوپاتی (بیماری کشان)
پوسیدگی‌های دندان		میزان ناکافی در خاک و آب میوپاتی، کاردیومیوپاتی (بیماری کشان)
چهارم	جزء ضروری هموگلوبین و تعدادی از متالوآنزیم‌های حاوی آهن	آهن
پنجم	جزء هرمومن تیروئید	ید
ششم	جزء سیتوکروم اکسیداز C، دوپامین	فسفور
هفتم	β-هیدروکسیلاز، تیروزیناز، و لیزیل اکسیداز (دخیل در اتصال منقطع کلائز)	فلوراید
هشتم	جایگزین کلسیم طی معدنی شدن مجدد دندان می‌شود، ایجاد فلوروآپاتیت که مقاومت بیشتری به اسیدها دارد.	سلنیم
نهم	جزء GSH پراکسیداز	پرائیتمین
دهم	آنٹی‌اکسیدان همراه با ویتامین E	

۲ - BMI بین ۲۵-۳۰ اضافه وزن و بالای ۳۰ چاقی است.  
نکته مهم: BMI بالای ۳۰ تهدیدکننده سلامت است.

۴ - اختلال در سنتز استئوئید استخوان  
۵ - اختلال در ترمیم زخم‌ها

۱ - مرکزی یا احشایی که چربی عمدتاً در تنہ و حفره شکم است (مزانتر و احشایی)  
۲ - چاقی محیطی که در بافت‌های زیرجلدی چربی رسوب می‌کند.

نکته: چاقی مرکزی بیش از چاقی محیطی با بیماری‌ها همراهی دارد.  
علل چاقی:

چاقی اختلال در تعادل انرژی است. یعنی اختلال در تعادل دریافت و مصرف انرژی  
علل چاقی علل ژنتیکی، هورمونی، روانی هستند.  
سه مکانیسم اصلی کنترل تعادل انرژی عبارتند از:

۱ - BMI طبیعی بین ۱۸/۵-۲۵ است.

نکته مهم:

BMI =  $\frac{\text{وزن بر حسب کیلوگرم}}{\text{قد بر حسب متر}}^2$

نکته مهم:

## آدیپونکتین

در بافت چربی تولید شده و باعث می‌شود که اکسیداسیون اسیدهای چرب افزایش یابد و اسیدهای چرب را به سمت عضله می‌برد. همچنین ورود اسیدهای چرب به کبد و تولید تری‌گلیسرید کبد را کاهش می‌دهد. تولید گلوكز در کبد را نیز کاهش داده و باعث حفاظت در برابر سندروم متابولیک می‌شود. علاوه بر اثرات فوق دارای اثرات ضد التهاب و ضد دیابت، ضد آتروژنیک، ضد تکثیر سلولی و حفاظت کننده قلبی می‌باشد.

**نکته مهم:** سطوح سرمی آدیپونکتین در افراد چاق کمتر از افراد لاگر است.

## سایر واسطه‌های باغت چربی

باغت چربی سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و هورمون‌های استروئیدی را نیز تولید می‌کند. تعداد اسلول‌های چربی در بدن نسبتاً ثابت است.

## هورمون‌های (ستگاه گوارش)

این هورمون‌ها آغاز و پایان عملکرد غذاخوردن ارادی را کنترل می‌کنند. سرdestه آنها گرلین و پیتید YY (PYY) هستند.

## گرلین

در معده و هسته قوسی هیپوپاتالاموسی تولید می‌شود و باعث افزایش دریافت غذا و تحریک نورون‌های NPY/AgRP در هیپوپاتالاموس می‌شود.

سطح گرلین قبل از غذاخوردن افزایش می‌یابد و ۱ تا ۲ ساعت پس از غذاخوردن کاهش می‌یابد.

**نکته مهم:** سطوح گرلین در افراد چاق کمتر از افراد طبیعی است.

## (پیتید YY) PYY

از اسلول‌های اندوکرین واقع در ایلئوم و کولون در پاسخ به مصرف غذا ترشح می‌شود.

- PYY اشتها را کاهش و احساس سیری را تقویت می‌کند.

- باعث تحریک نورون‌های POMC/CART در هیپوپاتالاموس می‌شود.

- PYY میزان تخلیه معده و تحرک روده‌ای را کاهش می‌دهد (ترمز روده‌ای).

**نکته مهم:** سطح PYY در چاقی کاهش می‌یابد.

**نکته مهم:** نوع میکروبیوم دستگاه گوارش نیز با چاقی ارتباط دارد.

۱ - سیستم آوران یا محیطی که اجزاء آن لپتین و آدیپونکتین تولید شده به وسیله سلول‌های چربی، انسولین از پانکراس، و گرلین از معده و پیتید Y از ایلئوم و کولون هستند.

**نکته:** گرلین باعث افزایش اشتها می‌شود. پیتید YY باعث سیگنال سیری می‌گردد.

۲ - هسته قوسی در هیپوپاتالاموس، سیگال‌های آوران را پردازش کرده و سیگنال‌های جدیدی تولید می‌کنند که توسط نورون‌های مولد پروپوپالانکورتین (POMC) و مولد رونوشت تنظیم شده با کوکائین (CART) و نورون‌های تولید کننده نوروپیتید Y و AgRP (پیتید مرتبط با آگونی) منتقل می‌شوند.

۳ - سیستم ابران، نورون‌های CART/POMC باعث تولید مولکول  $\alpha$ -MSH (محرکه ملانوسیتی) شده که از طریق گیرنده ملانوکورتین MC4R عمل می‌کند و باعث افزایش مصرف انرژی و کاهش وزن می‌شوند (اثر کاهش اشتها).

بر عکس نورون‌های NPY/AgRP باعث افزایش دریافت غذا و اشتها و افزایش وزن می‌شوند.

**نکته:** چاقی توسط نقطه تنظیم درونی به نام لیپواستات تنظیم می‌شود.

## لپتین

توسط سلول‌های چربی ترشح می‌شود و ترشح آن به وسیله ذخیر چربی بدن تنظیم می‌گردد.

۱ - اگر چربی بدن زیاد باشد لپتین تولید کرده که به هیپوپاتالاموس می‌رود و نورون‌های CART/POMC را تحریک و نورون‌های NPY/AgRP را مهار می‌کند و باعث کاهش دریافت غذا می‌شوند. اگر چربی بدن کم باشد عکس مسیر فوق می‌دهد.

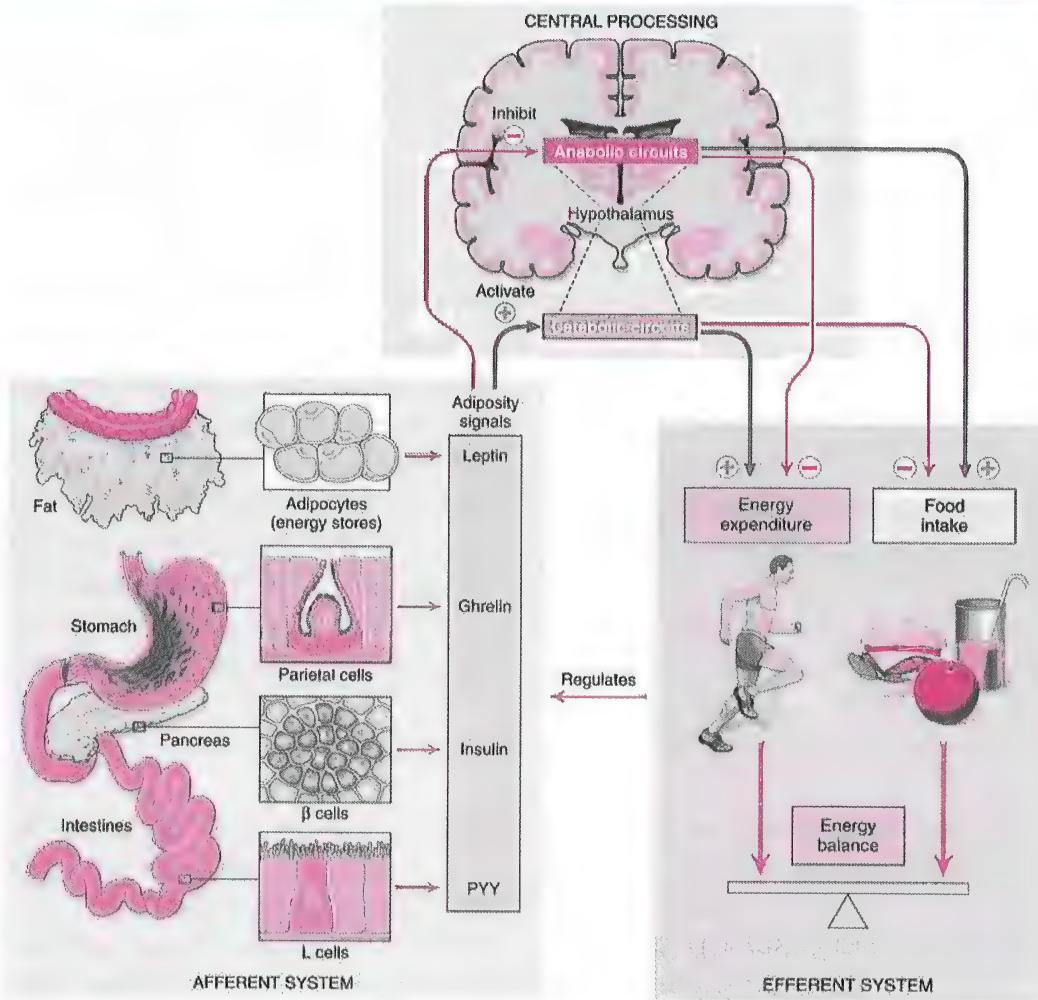
۲ - لپتین مصرف انرژی را با افزایش فعالیت فیزیکی و تولید گرما افزایش می‌دهد.

**نکته مهم:** جهش حذف عملکرد در لپتین باعث چاقی می‌شود ولی این جهش‌ها نادرند.

جهش در زن گیرنده ملانوکورتین ۴ (MC4R) شایع‌تر از جهش در لپتین است و در ۴ تا ۵٪ افراد چاق دیده می‌شود.

**نکته مهم:** انسولین نیز پاسخ‌های بی‌اشتها را تحریک می‌کند.

**نکته بسیار مهم:** لپتین مهم‌ترین فاکتور تنظیم چاقی است. اثر خالص لپتین کاهش دریافت غذا و افزایش مصرف انرژی است.



**شکل ۸-۲.** چرخه تنظیم تعادل انرژی. در صورت ذخیره انرژی کافی در بافت چربی و تغذیه خوب فرد، سیگنال‌های آوران ایجاد چاقی (انسولین، لپتین، گرلین، پپتید YY) به واحدهای پردازش عصبی مرکزی در هیپotalاموس فرستاده می‌شود. در اینجا، سیگنال‌های چاقی، چرخه آتابولیک را مهار کرده و چرخه کاتابولیک را فعال می‌کنند. سپس بازوهای اجرایی این چرخه مرکزی با مهار دریافت غذا و پیشبرد مصرف انرژی، تعادل انرژی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این امر، به نوبه خود، ذخایر انرژی را کاهش داده و سیگنال‌های پیش‌ساز چاقی از بین می‌روند.

- ۱- خون و تولید نوراپی‌نفرين و تکثیر عضلات صاف می‌شود که باعث افزایش فشارخون می‌شوند.
- ۲- چاقی که باعث هیپرتری‌گلیسیریدمی و کاهش HDL می‌شود و خطر بیماری عروق کرونر افزایش می‌یابد.
- ۳- کبد چرب غیرالکلی
- ۴- سنگ کیسه صفراء که ناشی از افزایش کلسترول و افزایش بازگردش کلسترول و افزایش دفع صفراء کلسترول است.

### نتایج بالینی چاقی

- ۱- سندروم متابولیک که با اختلالات گلوكز و چربی و فشارخون بالا و وضعیت پیش‌التهابی همراه است که این حالت ناشی از پاسخ اینفلامازوم به اسیدهای چرب آزاد و تحریک ترشح IL-1 است که باعث مقاومت به انسولین می‌شود.
- ۲- مقاومت به انسولین و هیپرانسولینی که باعث دیابت نوع ۲ می‌شوند. انسولین زیاد باعث احتیاض سدیم و افزایش حجم

روغن‌های گیاهی مثل روغن ذرت و آفتابگردان و روغن ماهی منابع اسیدهای چرب اشباع نشده چندگانه هستند. اسید چرب روغن ماهی، امگا ۳ است که پیوندهای دوگانه بیشتری نسبت به امگا ۶ در روغن نباتی دارد. بنابراین روغن ماهی باعث کاهش آترواسکلروز می‌شود.

۲ - محدودیت مصرف سدیم باعث کاهش فشارخون می‌شود.

۳ - فیرها در رژیم غذایی باعث افزایش حجم مدفع و کاهش دیورتیکولوز کولون می‌شوند.

۴ - محدودیت مصرف کالری باعث افزایش طول عمر می‌گردد.

۵ - مواد غذایی مثل سیر سبز باعث جلوگیری از بیماری قلبی می‌شوند.

### رژیم غذایی و سرطان

سه جنبه از رژیم‌های غذایی در مورد سرطان مهم است.

(۱) مواد غذایی بروزنزد که باعث سرطان می‌شوند، (۲) مواد سرطان‌زای درونزد و (۳) کمبود مواد محافظت کننده در برابر سرطان.

۱ - کارسینوژن‌های بروزنزد مثل آفلاتوکسین که باعث کارسینوم کید می‌شود. آفلاتوکسین باعث جهش در ژن TP53 می‌شود.

۲ - کارسینوژن‌های درونزد مثل نیتروزآمین‌ها و نیتروزآمیدها در بدن از نیتریت و آمین‌های مشتق از بروتین‌ها ساخته می‌شوند. منشأ نیتریت‌ها مواد نگهدارنده غذایی و سبزیجات هستند. این مواد باعث سرطان معده می‌شوند.

- مصرف زیاد چربی حیوانی همراه با مصرف فیر کم باعث سرطان کولون می‌شود. زیرا چربی زیاد باعث افزایش اسیدهای صفاراوی و تغییر در فلور روده‌ای می‌شود که باکتری‌های میکروآرکوفیل جدید باعث تولید متابولیت‌های اسید صفاراوی می‌شوند که عامل سرطان هستند.

رژیم غذایی دارای فیر زیاد باعث افزایش حجم مدفع و کاهش زمان عبور مواد در روده و کاهش خطر سرطان‌زایی می‌شود و همچنین برخی فیرها توان اتصال به کارسینوژن‌ها و محافظت مخاطی دارند.

۴ - ویتامین C و E و بتا کاروتون و سلنیوم دارای اثرات آنتی‌اسیدان و ضد سرطان هستند.

**نکته مهم:** اسید رتینوئیک باعث تمایز اپی‌تیال شده و متاپلازی سنگفرشی را معاکوس می‌کند و بنابراین نقش جلوگیری از سرطان دارد.

در افراد چاق سنگ کیسه صفرا ۶ برابر شایع‌تر است.

۶ - سندروم هیپوونتیلاسیون که به آن سندروم پیک ویک نیز گفته می‌شود که شامل پرخواهی در شب و روز، آپنه در خواب و پلی‌سیتمی و نارسایی قلب راست همراه است.

۷ - استئوآرتربیت (آرتروز مفصلی)

۸ - افزایش مارکرهای التهابی مثل CRP و TNF که از سلول‌های چربی آزاد می‌شوند.

### چاقی و سرطان

سرطان‌های خاص در افراد چاق بروز افزایش یافته دارند که عبارتند از:

- در مردان: مری، تیروئید و کولون و کلیه

- در زنان: اندومتر و مری و کیسه صفرا و کلیه

مکانیسم‌های دخیل عبارتند از:

#### ۱ - سطوح افزایش یافته انسولین.

افزایش انسولین باعث افزایش IGF-1 می‌شود که گیرنده آن IGFR-1 در بسیاری از سرطان‌ها بیان می‌شود. IGFR-1 مسیرهای RAS و PI3K/AKT و PI3K/AKT را فعال کرده و باعث رشد سلول می‌شود.

۲ - چاقی هورمون‌های استروئیدی را افزایش داده و باعث ساخت استروئون از آندرودئن‌ها می‌شود و ساخت آندرودئن در آدرنال و تخمدان را افزایش می‌دهد همچنین در دسترس بودن استروئون در افراد چاق را با مهار تولید گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG) در کبد افزایش می‌دهد.

۳ - ترشرح آدیپونکتین در افراد چاق کاهش می‌یابد. آدیپونکتین باعث مهار تکثیر سلولی و تقویت آپوپتوز و مهار P21 و P53 می‌گردد.

۳ - چاقی باعث وضعیت پیش‌التهابی مرتبط با سرطان می‌گردد.

### رژیم غذایی و بیماری‌های سیستمیک

۱ - نقش رژیم غذایی در آترواسکلروز.

کاهش مصرف کلسترول و چربی‌های حیوانی اشباع باعث کاهش کلسترول و جلوگیری از آترواسکلروز و بیماری کرونر قلب می‌گردد.

کاهش نسبت اسیدهای چرب اشباع شده به اسیدهای چرب اشباع نشده چندگانه باعث کاهش ۱۰ تا ۱۵ درصدی سطح کلسترول سرم می‌گردد.

## آسیب‌شناسی عمومی بیماری‌های عفونی

نوع RNA یا DNA، شکل کپسید (بیست وجهی یا مارپیچی)، وجود یا فقدان پوشش لیپیدی، روش تکثیر، نوع سلول میزبان (توبویسم) و نوع پاتولوژی که ایجاد می‌کنند. پریون‌ها از راههای مختلف باعث بیماری انسان می‌شوند. (A) ویروس‌های سرماخوردگی و آنفلوانزا بیماری گذرا ایجاد می‌کنند.

(B) برخی موارد ویروسی تا سال‌ها در بدن میزبان باقی می‌مانند و همانندسازی می‌کنند مثل هپاتیت B مزمن (C) برخی به صورت نهفته در بدن باقی مانده و تکثیر نمی‌شوند ولی به صورت دوره‌ای فعال می‌شوند مثل ویروس هرپس زوستر (عامل آبله مرغان) که در گانگلیون‌های ریشه خلفی می‌ماند و باعث زونا می‌شود.

(D) برخی باعث تغییر شکل سلول‌های میزبان می‌شوند مثلاً HPV که باعث زگیل و کارسینوم سروبیکس می‌شود. **نکته مهم:** برخی اجزاء و قطعات ویروسی در داخل سلول آلوده تجمع کرده و اجسام انکلوزیونی اختصاصی ایجاد می‌کنند که در تشخیص کمک می‌کنند. مثلاً CMV در سلول انکلوزیون بزرگ ائوزینوفیل داخل هسته‌ای و انکلوزیون کوچک بازوفیل سیتوپلاسمی ایجاد می‌کند و یا ویروس هرپس یک انکلوزیون بزرگ هسته‌ای تشکیل می‌دهد که توسط هاله‌ای روشن احاطه شده است. ویروس آبله و هاری نیز انکلوزیون سیتوپلاسمی شاخص ایجاد می‌کنند.

**نکته مهم:** ویروس پولیو انکلوزیون ایجاد نمی‌کند.

### طبقه‌بندی عوامل عفونی ۱- پریون‌ها

پریون از اشکال غیرطبیعی پروتئین‌های میزبان تشکیل می‌شوند که پریون پروتئین (PrP) نام دارند. آنها اندازه کمتر از ۲۰ نانومتر دارند.

PrP به طور طبیعی در نورون‌ها یافت می‌شود. وقتی که PrP دچار تغییر شکل فضایی شده و به پروتئاز مقاوم شود، تبدیل PrP حساس به پروتئاز طبیعی را به شکل غیرطبیعی آن تسهیل می‌کند و باعث سرایت بیماری می‌شود.

### بیماری‌های ناشی از پریون‌ها

(A) بیماری انسفالوپاتی اسفنجی شکل مسری به نام کورو و کرووتز فلد ژاکوب (CJD) می‌تواند در هنگام اعمال جراحی یا پیوند عضو یا انتقال خون به انسانها سرایت کند.

(B) انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی (BSE) که چنون گاوی نیز نام دارد و ناشی از مصرف گوشت گاو آلوده است.

(C) واریانت بیماری کرووتز فلد ژاکوب (VCJD) ناشی از مصرف گوشت‌های گاوی آلوده در انسان

### ۲- ویروس‌ها

انگل‌های داخل سلولی اجباری هستند که به ماشین متابولیک میزبان برای تکثیر نیاز دارند.

آنها یک ژنوم اسید نوکلئیکی دارند که توسط پوشش کپسید پوشیده می‌شود و در یک غشای لیپیدی بسته‌بندی شده است. ویروس‌ها دارای RNA یا DNA هستند و نمی‌توانند هر دو را داشته باشند. تغییرپذیری ویروس‌ها براساس موارد زیر است:

جدول ۹-۱. انواع پاتوزن‌های انسان

ردۀ تاکسونومیک اندازه	رده پاتوزن‌ها	محل تکثیر	گونه‌های نمونه	بیماری مربوطه
$20\text{nm} >$	پریون‌ها	داخل سلولی	پروتئین پریون	بیماری کروتسفلد - ژاکوب
$20-400\text{nm}$	ویروس‌ها	داخل سلولی اجباری	پولیوپریوس	فلج اطفال
$0.2-15\mu\text{m}$	باکتری‌ها	داخل سلولی اجباری	کلامیدیا تراکومائیس	تراخم، یورتریت
		خارج سلولی	استرپتوکوک پنومویه	پنومونی
		داخل سلولی اختیاری	مایکوباکتریوم توبرکلوز	سل
$2-200\mu\text{m}$	قارچ‌ها	خارج سلولی	کاندیدا آلبیکن	برفک
		داخل سلولی اختیاری	هیستوپلاسموس	هیستوپلاسموز
$1-50\mu\text{m}$	پرتوزوآها	خارج سلولی	تریپانوزوم بروسی	بیماری خواب
		داخل سلولی اختیاری	تریپانوزوم کروزی	بیماری شاگاس
		داخل سلولی اجباری	لیشماینیادونو اانی	کالاازار
$3\text{mm}-10\text{m}$	کرم‌ها	خارج سلولی	ووشیبا بانکروفتی	فیلاریاز
		داخل سلولی	تریشینلا اسپایرالیس	تریشینوز

### ۳- باکتری‌ها

سلول‌های اپیتلیال تکثیر می‌شوند. آنها ATP خود را از میزبان می‌گیرند. کلامیدیا تراکوماتیس عامل نازایی در زنان و تنگی لوله فالوب و عامل کوری ناشی از التهاب مزمن متوجه است.

(B) ریکتریاها هم داخل سلولی اجباری هستند و در سلول اندوتلیال تکثیر می‌شوند و باعث واسکولیت خونریزی دهنده می‌شوند که ایجاد راش پوستی می‌کند و یا باعث آسیب دستگاه عصبی مرکزی می‌شوند مثل تب منقوط کوههای راکی و تیفوس، ریکتریاها توسط بندیابان منتقل می‌شوند که شامل شیش (تیفوس اپیدمیک)، کنه (تب منقوط کوههای راکی و ارلیشیوز) و مایتها (تیفوس اسکراب) می‌باشد.

(C) مایکوبلاسمها و اوره‌آپلاسمها کوچکترین ارگانیسم‌های مستقل شناخته شده‌اند و به خاطر نداشتن دیواره سلول منحصر بفرد هستند و خارج سلولی می‌باشند.

### ۴- قارچ‌ها

بیوکاریوت هستند و دیواره سلولی ضخیم از کربوهیدرات‌های کمپلکس مثل بتاگلکان‌ها و کیتین و گلیکوپروتئین مانوزدار دارند.

قارچ‌ها ممکن است به دو صورت رشد کنند (A) سلول مخمری دور (B) هایفای رشته‌ای باریک.

البته برخی‌ها دی‌مورفیسم دمایی دارند (یعنی در دماهای مختلف دو شکل متفاوت مخمری و هایفا دارند. در دمای اتاق به

سلول‌های پروکاریوت هستند که غشاء سلولی دارند ولی هسته فاقد غشا دارند و سایر ارگانل‌های غشاء‌دار را ندارند.

اکثر آنها دیواره سلولی حاوی پیتید و گلیکان دارند که غشاء سلول را احاطه کرده است. دیواره سلول ممکن است با رنگ کریستال ویوله دو نوع رنگ بگیرد:

(A) رنگ بنفش که گرم مثبت خواهد بود.

(B) رنگ قرمز که گرم منفی خواهد بود.

باکتری‌ها اساس رنگ گرم و شکل (کروی یا استوانه‌ای) و نیاز به اکسیژن طبقه‌بندی می‌شوند. که اگر کروی باشند کوکسی و اگر استوانه‌ای باشند باسیل نام دارند.

باکتری‌های متحرک دارای فلاژل هستند که فیلامان مارپیچ درازی است که در سطح سلول قرار دارد. برخی دارای پیلی هستند (زايدة سطح سلولی که اتصال باکتری به میزبان و ماتریکس را فراهم می‌کند).

**نکته مهم:** باکتری‌ها DNA و RNA و پروتئین را خودشان تولید می‌کنند.

**نکته مهم:** باکتری‌ها ممکن است خارج سلولی باشند مثل پنوموکوک یا داخل سلولی اجباری مثلاً ریکتریها و یا هم داخل سلولی و هم خارج سلولی مثل مایکوباکتری‌ها.

برخی عفونت‌های باکتری‌های غیرمعمول عبارتند از:

(A) کلامیدیا داخل سلولی اجباری هستند و در داخل واکوئل

## جدول ۹-۲. تعدادی از بیماری‌های ویروسی انسان و پاتوژن‌های آنها

سیستم ارگانی	پاتوژن ویروسی	بیماری‌ها
تنفسی	آدنوویروس	عفونت‌های مجاری تنفسی فوکانی و تختانی، کونژکتیویت
	رینوویروس	عفونت مجاری تنفسی فوکانی
	ویروس‌های آنفولانزا A و B	آنفولانزا
	ویروس سن سیشیال تنفسی	برونشیولیت، پنومونی
گوارشی	ویروس اوریون	اوریون، پانکراتیت، ارکیت
	روتاویروس	گاستروانتریت دوران کودکی
	نوروویروس	گاستروانتریت
	ویروس هپاتیت A	هپاتیت ویروسی حاد
	ویروس هپاتیت B	هپاتیت حاد یا مزمن
	ویروس هپاتیت D	همراه با عفونت ویروسی هپاتیت B: هپاتیت حاد یا مزمن
	ویروس هپاتیت C	هپاتیت حاد یا مزمن
	ویروس هپاتیت E	هپاتیت حاد ویروسی
سیستمیک به همراه بثورات	ویروس سرخک	سرخک (Rubeola)
پوستی	ویروس سرخجه	سرخک آلمانی (سرخجه)
	ویروس واریسلازوستر	آبله مرغان، زونا
	ویروس هرپس سیمپلکس ۱	هرپس دهانی (تبخال)
	ویروس هرپس سیمپلکس ۲	هرپس تناسلی
سیستمیک به همراه اختلالات	سایتومگالوویروس	بیماری انکلوزیون سیتومگالیک در نوزادان، گاستروانتریت در بیماران با
هماتوپویتیک	ویروس ابشتاین‌بار	پیوندمنونوکلوز عفونی
	HIV-1 و HIV-2	AIDS
زگیل‌های پوستی / تناسلی	پاپیلوماویروس	کوندیلوما، کارسینوم سروویکس
سیستم عصبی مرکزی	پولیوویروس	فلج اطفال
	ویروس JC	لکوآسفلالوپاتی چند کانونی پیشرونده (فرصت‌طلب)
	ویروس زیکا	میکروسفالی مادرزادی

درماتوفیت نام دارد.

عفونت قارچی پوست را تینه‌گویند. تینه‌آپدیس عفونت پای ورزشکاران و تینه‌اکاپیتیس عفونت قارچی سر است. عفونت قارچی که به زیر پوست تهاجم می‌کند مایستوم نام دارد.

(B) عفونت عمقی که در میزبان سالم، بهبود یافته یا نهفته می‌شود ولی در میزبان دچار نقص اینمنی گسترش یافته و به ارگان‌ها تهاجم می‌کند.

قارچ‌ها به دو گونه اندمیک و فرصت‌طلب تقسیم می‌شوند:

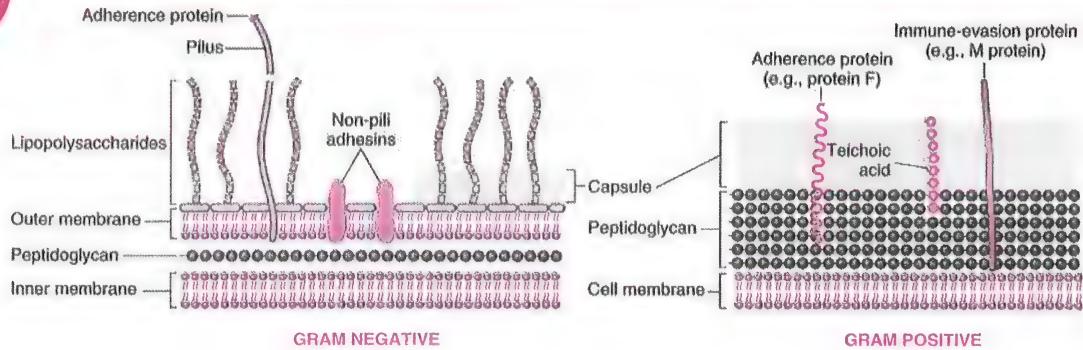
قارچ‌ها ممکن است اسپورهای جنسی تولید کنند و یا

اسپورهای غیرجنسی به نام کونیدی که کونیدی‌ها به صورت اجسام میوه‌ای روی هایفا رشد می‌کنند.

**نکته مهم:** رنگ کالکوفلور سفید یک رنگ فلورسنت است که به کیتینین جدار قارچ متصل می‌شود و برای تشخیص قارچ‌ها به کار می‌رود.

قارچ‌ها دو نوع عفونت ایجاد می‌کنند.

(A) عفونت سطحی پوست و مو و ناخن. این گونه‌ها



شکل ۹-۱. مولکول‌های سطحی باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت که در پاتوژن‌عفونت دخالت دارند.

تبديل می‌شوند و به ابی‌تیلوم روده متصل می‌شوند. C تکیاخته‌های خونی مثل پلاسمودیوم و تریپیانوزوم و لیشمانیا که در بدن حشرات تکثیر یافته و سپس به انسان منتقل می‌شوند.

(D) توکسوبلاسما گوندی از طریق تماس با گرده‌هایی که اووسیت دفع می‌کنند و خوردن گوشت خوب پخته نشده حاوی کیست کسب می‌شود.

## ۶- کرم‌ها

ارگانیسم‌های چندسلولی بسیار تمازی‌یافته‌ای هستند که چرخه زندگی جنسی در میزبان قطعی و چرخه زندگی غیرجنسی در میزبان واسطه مثل انسان دارند. کرم‌های بالغ در بدن انسان تکثیر نمی‌شوند بلکه تخم یا لارو تولید می‌کنند که در مدفع دفع می‌شوند. شدت بیماری با تعداد ارگانیسم‌ها در بدن ارتباط دارد.

در برخی موارد مثل شیستوزوما بیماری به علت پاسخ التهابی به لاروها است و نه خود کرم بالغ.

کرم‌ها سه گروه‌هند:

(A) کرم‌های گرد یا نماتودها که در مقطع عرضی دایره‌ای شکل و غیرقطعه‌دار هستند. مثل آسکاریس، کرم قلابدار و استرزوژنیلوئیدس که نماتودهای روده‌ای هستند. کرم‌های گرد بافتی فیلاریاهایی شامل ووشریا بانکروفتی و تریشینلا اسپرالیس هستند.

(B) کرم‌های نواری یا سستودها که یک سر به نام اسکولکس و نواری از قطعات مسطح (بروگلوتید) دارند. آنها مواد غذایی را از پوشش خود جذب کرده و فاقد گوارش هستند.

(A) قارچ‌های اندریک تهاجمی هستند و در ناحیه جنوب‌آفریقی خاص رخ می‌دهند مثلاً کوکسیدئیدس در جنوب آمریکا و هیستوپلاسما در دره اوهاایو.

(B) قارچ‌های فرست‌طلب مثل کاندیدا و اسپرژیلوس و موکور و کرپیتوکوک که در همه جا حضور دارند و معمولاً در افراد سالم بیماری شدید ایجاد نمی‌کنند. اما در افراد چهار سرکوب اینمی باعث انسداد عروقی و خونریزی و نکروز بافتی می‌شوند و عفونت‌های مهاجم تهدیدکننده ایجاد می‌کنند. معمولاً التهاب کم است یا وجود ندارد.

**نکته مهم:** بیماران ایدزی مستعد ابتلا به یک قارچ فرست‌طلب به نام پنوموسیستیس زیروسی (کارینی) هستند.

## ۵- پروتوزواها (تکیاخته‌ها)

بیکاریوت‌های تک‌سلولی هستند که در کشورهای در حال توسعه بیماری‌های زیادی ایجاد می‌کنند.

(A) ممکن است داخل سلولی باشند مثل پلاسمودیوم در گلیول قرمز و لیشمانیا در ماکروفازها

(B) ممکن است خارج سلولی باشند و در سیستم گوارش و ادراری و خون تکثیر یابند.

برخی از شایع‌ترین آنها عبارتند از:

(A) تریکوموناس واژینالیس که تازک‌دار است و از راه تماش جنسی منتقل می‌شود و در واژن و پیشبراه مردان کلوبنیزه می‌شود.

(B) ژیاردیا و انتاموبا هیستولیتیکا شایع‌ترین تکیاخته‌های روده‌ای هستند که به صورت کیست‌های غیرمتحرک در آب و غذای آلوده خورده می‌شوند و در روده به تروفوزوئیت متحرک

جدول ۹-۳. مثال‌هایی از بیماری‌های باکتریایی و پاتوژن‌های آنها

گروه بالینی / میکروب‌ولوژیک	گونه‌ها	ظاهرات معمول بیماری
عفونت‌های ناشی از کوکسی‌های چرکزا	استافیلکوک اورثوس، استافیلکوک اپیدرمیدیس	آبسه، سولولیت، پنومونی، سپتی‌سمی فارنژیت، باد سرخ، تب مخلک پنومونی لوبار، منژریت منژریت گنوره (سوزادک)
عفونت‌های گرم منفی	استرپتوکوک پیوژن استرپتوکوک پنومونی نایس‌ریامنژریتیدیس نایس‌ریا گنوره اشیشاکولی، کلیسیلا پنومونیه، انتروباکتر آنژوژن پروتوس میرابیلیس، سراشیا مارسیت پسودومونا آنژروژنوزا، باکتروئید فرازیلیس	عفونت مجاری ادراری، عفونت زخم، آبسه، پنومونی، سپسیس، شوک، اندوکاردیت بیماری لزیونرها کزار (قفل شدن دهان) بوتولیسم (سمومیت غذایی فلچ‌کننده) گانگرن گازی، سولولیت نکروزان کولیت با غشاء کاذب سیاه زخم طاعون خیارکی تو لا رمی بروسلامی‌تیسیس، بروسلاموئیس، بروسلا آبورتوس تب راجعه بیماری لایم سیفیلیس سل جذام بیماری ریوی، لنفادنیت، بیماری منتشر بیماری ریوی، آبسه مغزی آبسه سر و گردن منژریت، عفونت راه‌های تنفسی فوکانی و تحانی سیاه سرفه دیفتری گاستروانترولوکولیت مهاجم یا غیرمهاجم تب تیفوئید
عفونت‌های کلستریدیایی	لزیونلا پنوموفیلا کلستریدیوم تنانی کلستریدیوم بوتولینوم کلستریدیوم پرفیژن، کلستریدیوم سپتیکوم کلستریدیوم دیفیسیل باسیلوس آنتراسیس یرسینیا پستیس فرانسیسلا تو لا رنسیس بورلیارکورنیتیس بورلیا بورگ‌کورفری ترپونما پالیدوم مایکو‌باکتریوم توبرکلوز، مایکو‌باکتریوم بوویس مایکو‌باکتریوم لبر مایکو‌باکتریوم کانزاسی، کمپلکس مایکو‌باکتریوم آویوم کمپلکس نوکاردیا آسترولوئیدس اکتینومایسین اسرائیلی هموفیلوس آنفولانزا بوردتلا بروتوسیس کورنیه‌باکتریوم دیفتریه اشیشاکولی انتروباتوژن، گونه‌های شیگلا، ویریوکله، کپیلو‌باکتر کالی، کمپلوباکتر ژژونی، یرسینیا انتروکولیتیکا، گونه‌های سالمونلا سالمونلا انتریکا سروتیپ تیفی	عفونت‌های ترپونمایی انسان عفونت‌های مایکو‌باکتریایی اکتینومایست‌ها بیماری‌های باکتریایی مسری در دوران کودکی عفونت‌های گوارشی
قابل سرایت از حیوان (قابل سرایت از زونوتیک)		

واژن کمترین است.

۳- میکروبیوم‌های مکان‌های مختلف بدن در افراد مختلف نسبتاً مشابه است.

### Dysbiosis

به تغییرات در ترکیب میکروبیوم گفته می‌شود که باعث بیماری می‌شود. عوامل این تغییر عبارتند از:

- استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها مثلاً باعث رشد کلستریدیوم دیفیسیل در روده می‌شوند که باعث ایجاد کولیت شدید می‌شود.
- میکروبیوم در افراد چاق تنوع کمتری نسبت به افراد لاغر دارد و نسبت گونه‌های باکتریایی نیز در آنها متفاوت است.
- جمعیت میکروبیوم در افراد دچار بیماری التهابی روده کاهش تنوع و تغییر دارد.

### تکنیک‌های شناسایی عوامل عفونی

۱- **کشت.** کشت‌های باکتریایی و قارچی همچنان بکار می‌روند.  
۲- **بافت‌شناسی.** مثل اجسام انکلوزیونی CMV و HSV و توده‌های باکتریایی آبی‌رنگ یا کاندیدا و موکور و تک‌یاخته‌ها و کرم‌ها که در نمونه‌های بافت‌شناسی قابل مشاهده‌اند. این ارگانیسم‌ها معمولاً در لبه‌های ضایعه بهتر از مرکز آن دیده می‌شود.

۳- **سرولوژی.** وجود IgM اختراعی به مدت کوتاهی بعد از علائم تشخیصی است. البته افزایش ۴ برابر تیتر آنتی‌یادی در دوره نقاشه (۴ تا ۶ هفته بعد) نسبت به دوره حاد عفونت هم تشخیصی است. سرولوژی به خصوص برای هپاتیت ویروسی و سیفیلیس و مونونوکلئوز عفونی مفید هستند.

### ۴- تشخیص مولکولی.

از روش‌هایی مثل PCR برای تشخیص سوزاک، کلامیدیا، سل و انسفالیت هرپسی استفاده می‌شود. این روش‌ها معمولاً حساسیت بالایی دارند.

چند نمونه عبارتند از:

- PCR مایع مغزی نخاعی برای انسفالیت HSV
- تست‌های اسید نوکلئیک برای کلامیدیا تناسلی
- PCR برای ویروس CMV و BK و EBV برای ارزیابی بار ویروسی در گیرنده‌گان بیوند بکار می‌رود.
- PCR برای راهنمایی درمان بیماران دچار HIV و HCV و HBV بکار می‌رود.

۵- پرتوژن‌میکس. از طیف‌سنجی توده‌ای برای تشخیص

مثال‌های آنها کرم نواری خوک و گاو و ماهی هستند. لارو آنها در بدن انسان باعث بیماری کیستیک در بافت‌ها می‌شود. لارو اکینوکوکوس گرانولوزوس باعث کیستیک هیدراتیک می‌شود و لارو کرم نواری خوک سیستی سرکوز ایجاد می‌کند.

(C) کرم‌های پهن یا ترماتودها که پهن و برگی شکل با سر مکنده برجسته هستند و به میزبان متصل می‌شوند. مثال آنها کرم پهن کبدی و ریوی و شیستوزوما هستند.

### ۷- انگل‌های خارجی

شامل حشرات (مثل شیش و ساس و کک) بندپایان (مثل مایت و کنه و عنکبوت) هستند. آنها به واسطه گرش یا چسبیدن به انسان باعث بیماری می‌شوند.

(A) باعث خارش و خراش پوستی می‌شوند مثل پدیکولوز ناشی از شیش سر.

(B) ایجاد زخم می‌کنند مثل مایت‌هایی که ایجاد گال می‌کنند.

(C) باعث گزیدگی می‌شوند که در محل گرش قطعات دهان آنها همراه با التهاب مختلط لنفوسیتی و اوزینوفیلی دیده می‌شود.

(D) ناقلین سایر پاتوژن‌ها هستند مثل کنه گوزن که ناقل بورلیا بورگدوفری عامل بیماری لايم است.

### میکروبیوم

جمعیت میکروبی متنوعی از باکتری‌ها و قارچ‌ها و ویروس‌ها هستند که روی بدن یا درون بدن قرار دارند، مثلاً در مجريات روده، پوست، راههای هوایی و واژن.

تعداد اندکی از آنها بیماریزا هستند مثل استافیلکوک اورونوس و استرپتوكوک پیوژن که عفونت پوستی ایجاد می‌کنند و بروبیونی باکتریوم آکنه که ایجاد آکنه می‌کند و استرپتوكوک میتوس که ایجاد تخریب دندان می‌کند.

میکروبیوم نقش مهمی در حفظ سلامت و تعادل بدن دارند مثلاً فلاور نرمال روده برای حفظ اینمی طبیعی روده و تمامیت ای‌تی‌لیوم و مهار رشد میکروارگانیسم‌های بیماریزا لازم است و باعث کنترل وضعیت تغذیه‌ای می‌شود.

- در افراد سالم میکروبیوم بسیار متنوع است و ممکن است با وضعیت تغذیه و عوامل محیطی تغییر کند.
- تنوع باکتری‌ها در حفره دهان و مدفوع بیشترین و در

منتقل می‌شود. این ویروس می‌تواند باعث سندرم گیلن‌باره شود و یا در طی حاملگی با نقص‌های نوزاد مثل میکروسفالی همراه است.

عوامل ظهور بیماری‌های عفونی جدید عبارتند از:

- ۱ - رفتار انسان‌ها و گسترش و جمعیت‌شناسی آنها عفونت‌ها را تغییر می‌دهد. مثلاً ایدز در ابتداء عمدتاً بیماری افراد هموسکسual بوده ولی امروزه در افراد هتروسکچوال شایع است و یا ویروس ابولا که به دلیل مسافت به آفریقا شایع شد.
- ۲ - تغییرات محیطی مثلاً رشد جنگل‌های آمریکا باعث افزایش گوزن‌ها و موش شده که با خود کنه‌های ناقل لایکا و ارلیشیوز و بازیوز را منتقل می‌کنند. پشه‌های حامل زیکا و تب دنگ نیز امروزه گسترش گشته‌اند.
- ۳ - افزایش مسافت یا جابجاشدن بی‌مهرگان و پرنده‌گان آلوده، مثلاً ویروس نیل غربی توسط مهاجرت پرنده‌گان یا پشه‌های آلوده از آفریقا به آمریکا منتقل شده و یا ویروس آنفلوانزای H5 بر اثر مهاجرت پرنده‌گان منتقل می‌شود.
- ۴ - مقاومت پاتوژن‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها به دلیل مصرف بیش از حد آنها که مثلاً در مایکوباتریوم توبرکلوز و نایسیریا گنوره و کلیسیلا پنومونیه و استافیلوکوک اورثوس و پلاسمودیوم فالسیپاروم دیده می‌شود.

### عوامل بیوتوریسم

عواملی هستند که خطر تبدیل به سلاح دارند و یا توانایی بالقوه برای ایجاد هشدار و ترس عمومی دارند. CDC آنها را به ۳ گروه تقسیم کرده است.

- ۱ - گروه A بیشترین خطر را دارند و به آسانی گسترش یافته و بیماری‌های با میزان مرگ بالا ایجاد می‌کنند و می‌توانند باعث پاندمی و هراس جامعه شوند مثلاً ویروس آبله، این گروه عمدتاً از طریق تنفس و تماس مستقیم منتقل می‌شوند.
- ۲ - گروه B کمتر به آسانی منتشر می‌شوند و بیماری متوسط با مرگ و میر پایین ایجاد می‌کنند. عمدتاً از طریق آب و غذا منتقل می‌شوند.
- ۳ - گروه C گروه نوظهوری هستند که به دلیل سهولت دسترسی و انتشار و قابلیت ایجاد بیماری، به صورت مهندسی شده جهت انتشار جمعی استفاده می‌شوند.

### راه‌های ورود میکروب‌ها به بدن

۱ - پوست. لایه کراتینیزه پوست سدی طبیعی در برابر عفونت

### جدول ۹-۴. روش‌ها برای تشخیص عوامل عفونی

#### عامل (عوامل) عفونی

#### تکنیک

رنگ‌آمیزی گرم	بیشتر باکتری‌ها
لام مرتبط	قارچ‌ها
کالکوفلوروف سفید	فلوئور قارچی
رزنگ‌آمیزی اسید فاست	مایکوباتریوم، نوکاردیا (صلاح شده)
رزنگ‌آمیزی نقره	قارچ‌ها، لژیونلا، پنوموسیستیس
رزنگ‌آمیزی پریوویک	قارچ‌ها، آمیبها
اسید - شیف	
رزنگ‌آمیزی موسیکارمین	کرپیتوکوک
رزنگ‌آمیزی گیمسا	لیشماییا، پلاسmodیوم
آنتی‌بادی‌ها	همه رده‌ها
کشت	همه رده‌ها
پریوپ‌های DNA و اکنس	همه رده‌ها
زنجیره پلیمراز	
روش‌های پروتئومیک	باکتری‌ها، مایکوباتری‌ها، طیف‌سنجی توده‌ای
قارچ‌ها	

میکروارگانیسم‌ها براساس محتوای پروتئین آنها استفاده می‌شود.

### بیماری‌های عفونی جدیدتر

- ۱ - هلیکوباتری پیلوری و مایکوباتریوم لپره (عامل جذام) که حدود ۳۰ سال پیش کشف شده‌اند.
- ۲ - دو کوروناویروس جدید که باعث عفونت شدید تنفسی می‌شوند به نام SARS و MERS (سندرم تنفسی خاور میانه) آنها احتمالاً از حیوانات به انسان منتقل می‌شوند.
- ۳ - برخی میکروارگانیسم‌ها ژن‌هایی را کسب می‌کنند که باعث غلبه بر دفاع میزبان می‌شود مثلاً نوعی از E.coli که شیگاتوکسین داشته و بسیار عفونت‌زا است.
- ۴ - پاتوژن‌هایی که به دلیل شیوع ایدز یا سرکوب ایمنی در بیماران پیوندی یا درمان سرطان شایع شده‌اند مثل هریس ویروس ۸ و کمپلکس مایکوباتریوم آویوم و پنوموسیستیس ژیروسوی.
- ۵ - ویروس زیکا که توسط پشه‌ها، انتقال خون و انتقال جنسی

(D) گزیدگی‌ها توسط کک و کنه و شپش و پشه و مایت پوست را سوراخ کرده و باعث تب زرد و انسفالیت و لاکم و تب منقوط کوههای راکی و طاعون و مalaria و لیشمانیا و فیلاریاز می‌شود.

(E) گازگرفتگی حیوانات باعث عفونت پاستورلا یا هاری می‌شود.

(F) لاروهای شیستوزوما می‌توانند با ترشح آنژیم‌هایی که ماتریکس خارج سلولی پوست را حل می‌کنند به پوست شناگران نفوذ کنند.

(G) قارچ‌های خاص مثل درماتوفیت‌ها می‌توانند لایه شاخی پوست سالم، مو و ناخن را آلوه کنند.

**۲ - مجازی گوارشی.** توسط آب یا غذای آلوه با مدفوع مبتلا می‌شوند. دفاع‌های طبیعی گوارش عبارتند از:

(A) ترشحات اسیدی معده سد مهیم در برابر عفونت هستند. بعضی عوامل مثل ویریو کلرا باید تعداد بسیار زیادی داشته باشند تا ایجاد بیماری کنند ولی شیگلا و کیست زیار دیا نسبت به اسید معده مقاومند و حتی کمتر از ۱۰۰ ارگانیسم نیز می‌توانند باعث عفونت شوند.

(B) لایه موکوس چسبنده سطح روده

(C) آنژیم‌های لیتیک پانکراس و صفراء

(D) پیتیدهای ضد میکروبی مخاطی به نام دیفنسین

(E) فلور طبیعی مجرای گوارش

(G) آنتی‌بادی IgA مجازی که توسط پلاسماسل‌های بافت لنفوئیدی مخاطی (MALT) تولید می‌شوند. این تجمعات از سلول‌های اپی‌تیلیوم خاص به نام سلول‌های M پوشیده می‌شوند. تعداد زیادی از پاتوژن‌ها از سلول‌های M برای ورود به روده استفاده می‌کنند، مثل پولیوپریوس، اشرشیا کولی انترپاتوژنیک، ویریو کلرا، سالمونلا انتریکا تیفی و شیگلا فلکسنری.

زمانی که این دفاع‌ها ضعیف شوند یا ارگانیسم‌ها بر آنها غلبه کنند عفونت رخ می‌دهد.

مثال‌های آن عبارتند از:

(A) کم‌شدن اسید معده

(B) استفاده از آنتی‌بیوتیک‌هایی که فلور روده را از بین می‌برند (مثلاً در کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل)

(C) متوقف شدن حرکات دودی یا انسداد مکانیکی

(D) ویروس‌های فاقد پوشش مثل هپاتیت A و روتاواریوس که نسبت به هضم آنژیم مقاومند.

#### جدول ۹-۵. عوامل بالقوه بیوتوروریسم

##### بیماری‌ها و عوامل دسته A

سیاه زخم؛ باسیلوس آنتراسیس

بوتلیسم؛ سم کلستریدیوم بوتلینیوم

طاعون؛ برسینیا پستیس

آبله؛ ویروس و ادیولا مازور

تلارامی؛ فرانسیسلا تولارنسیس

تب‌های همورازیک ویروسی؛ ابولا، ماربورگ، لاسا و سایرین

##### بیماری‌ها و عوامل دسته B

بروسلاز، گونه‌های بروسلا

سم اپسیلیون کلستریدیوم پرفیتیز

تهدیدهای سلامت غذایی؛ گونه‌های سالمونلا، اشرشیا کولی

O157:H7، شیگلا سایرین

مشمشه؛ بور خولدرا مالئی

میلویدیوس؛ بور خولدرا پسودومالئی

پستیاکوزیس؛ کلامیدیا پستیاسی

تب Q؛ کوکسیلا بورتی

سم ریسین دانه‌های کرچک؛ (ریسینوس کاموینس)

انترو توکسین B استافیلوکوکی

تب تیفوسی؛ ریکتیپارو و ازکی

ویروس‌های انسفالیت منقله از طریق پشه؛ آنسفالیت اسپی و نزوچلایی،

آنسبالیت اسپی شرقی، آنسفالیت اسپی غربی، سایرین

تهدیدهای سلامت آب؛ ویریو کلره، کرپتوسپوریدیوم پارووم،

سایرین

##### بیماری‌ها و عوامل دسته C

تهدیدهای بیماری‌های عفونی نو ظهور؛ نیپا ویروس، هانتا ویروس،

سایرین

است. pH پایین پوست (کمتر از ۵/۵) و وجود اسیدهای چرب رشد باکتری‌ها را مهار می‌کند.

عفونت‌های پوستی از روش‌های زیر کسب می‌شوند:

(A) عفونت‌های پوستی عمدتاً ناشی از استافیلوکوک‌ها از طریق زخم یا برش‌های جراحی و یا سودومونا از طریق

سوختگی‌ها و زخم پای دیابتی است.

(B) کاترهای داخل وریدی در بیماران بستری در بیمارستان

(C) فرورختن سوزن به پوست در مورد HIV و HCV و

HBV

(B) بعضی باکتری‌ها توكسین‌های فلچ کننده مژک‌های تنفسی ایجاد می‌کنند مثل هموفیلوس آنفلوانزا و مایکوبلاسما پنومونیه و بوردتلا پرتوسیس.

(C) بعضی باکتری‌ها در افرادی که دچار بیماری دیگری هستند و یا نقص ایمنی دارند باعث بیماری می‌شوند مثل پنوموکوک و استاف اورئوس که باعث پنومونی بعد از آنفلوانزا می‌شوند.

(D) برخی باکتری‌ها از فاگوسیتوز و تخریب فرار می‌کنند مثل مایکوباکتریوم توبرکلوز که از فاگولیزوزوم‌های ماکروفازها فرار می‌کند.

(E) قارچ‌های فرصت‌طلب که در صورت تضعیف ایمنی سلولی یا کاهش تعداد لکوسیت‌ها باعث بیماری می‌شوند مثل پنوموسیستیس ژیروسی در ایدز و آسپرژیلوس در بیماران شیمی‌درمانی.

**نکته:** آسیب مزمن دفاع‌های مخاطی مژکی در افراد سیگاری و فیبروز کیستیک دیده می‌شود ولی آسیب حاد در بیماران انتوبه و افرادی که اسید معده را آسپیره می‌کنند دیده می‌شود.

#### ۴- مجاری ادراری تناسلی

شیسته‌شدن ادرار با فشار، سدی در مقابل تجمع و تهاجم میکروب‌ها است. مجرای ادراری همیشه از سطح خارجی پیشابرای مورد تهاجم قرار می‌گیرد.

پاتوژن‌های نیسیریا گونوره و اشرشیا کولی به اپی‌تیلیوم مجرای چسبیده و باعث بیماری می‌شوند. زنان بسیار بیشتر از مردان دچار عفونت مجرای ادرار می‌شوند. دو عامل زیر هم باعث استعداد ابتلا می‌شوند.

(A) انسداد جریان ادرار مثل بزرگی پروستات و یا رفلaks ادرار به حالبها

(B) در زنان مصرف آنتیبیوتیک‌ها باعث از بین بردن pH پایین واژن شده و اجازه رشد کاندیدیاز در واژن را می‌دهند.

#### انتشار و گسترش میکروب‌ها در بدن

عفونت برخی میکروب‌ها فقط موضعی هستند ولی برخی در تمام بدن منتشر می‌شوند.

آنها‌یکی که به صورت موضعی عفونت ایجاد می‌کنند معمولاً مثل ویبریو کلرا محدود به احساسی توخالی و یا مثل پاپیلوماواریوس محدود به اپی‌تیلیوم هستند.

#### راه‌های گسترش میکروب‌ها در بدن

(A) لیز و تهاجم، برخی باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها و

باکتری‌های روده‌ای با چند مکانیسم باعث بیماری می‌شوند.

(A) تولید توكسین در غذا مثل استاف اورئوس و باسیلوس سرئوس که در غذا تولید سم انتروتوكسین می‌کنند.

(B) اتصال و تکثیر موضعی و تولید توكسین در میزبان مثل ویبریو کلره E.coli که به اپی‌تیلیوم روده متصل می‌شوند و اگزوتوكسین تولید می‌کنند.

(C) تهاجم مثل شیگلا و سالمونلا و کمپیلوباکتر که به مخاط روده و لامینا پروپریا تهاجم کرده و باعث زخم و التهاب و خونریزی می‌شوند که اسهال خونی ایجاد می‌شود. سالمونلا انتربیکا تیفی وارد پلاک‌های پیر و غدد لنفاوی مزانتریک شده و سپس به جریان خون می‌رود.

**نکته مهم:** عفونت قارچی گوارشی عمدتاً در سرکوب ایمنی رخ می‌دهد مثل کاندیدا که باعث برفک دهان با ازو فاژیت غشایی می‌شود.

انگل‌های روده‌ای از راههای زیر باعث آسیب می‌شوند:

(A) ژیاردها لامبیلا به لبه بررسی اپی‌تیلیوم متصل و باعث صافشدن پرزها و سوءجذب و التهاب مزمن می‌شود اما تهاجم نمی‌کند.

(B) کریپتوسپوریدیوم در انتروتوكسین‌ها تکثیر شده و باعث آنرووفی پرزها و التهاب می‌شود.

(C) انتموبا هیستولیتیکا از طریق سیتولیز توسط پروتئین منفذی ایجاد کننده کانال، سلول‌های میزبان را می‌کشد و باعث تهاجم و زخم مخاط کولون می‌شود.

(D) کرم‌های روده‌ای در صورت زیاد بودن می‌توانند روده را مسدود کرده و به مجرای صفرایی وارد شوند مثل آسکارسیس

(E) کرم‌ها باعث محرومیت میزبان از مواد غذایی می‌شوند مثل کرم قلابدار که با مکیدن خون باعث کم خونی فقر آهن می‌شود و یا کرم نواری ماهی دیفلوبوتربیوم که باعث کمبود B12 می‌شود.

#### ۳- مجرای تنفسی

میکروب‌های بزرگتر در مجرای تنفسی فوقانی گیر می‌افتد و توسط سیستم مژکی به سمت گلو رانده و با سرفه خارج می‌شوند. ذرات کمتر از ۵ میکرومتر به آلوئول‌ها می‌رسند و در آنجا توسط ماکروفازها یا نوتروفیل‌ها فاگوسیتوز می‌شوند.

(A) بعضی ویروس‌ها با اتصال به اپی‌تیلیوم تنفسی تحتانی فارنکس بر دفاع اپی‌تیلیال غلبه می‌کند، مثل ویروس آنفلوانزا که هماگلوتینین آن به اسید سیالیک سطح سلول متصل و باعث ورود ویروس به میزبان می‌شود.

محل	دفایع(های) موضعی	اساس شکست دفاع موضعی	پاتوژن / بیماری (مثال‌ها)
پوست	سد اپی درمی	نقص‌های مکسانیکی (سوراخ‌ها، سوختگی‌ها، زخم‌ها)	استافیلوکوک اورنوس، کاندیدا آلبیکانس و سودومونا آتروزینوزا
مجرای گوارشی	سد اپی تیلیا	فرورفتن سوزن (Needle stick)	HIV، ویروس‌های هپاتیت
مجرای تنفسی	پانکراسی	گزش بندپایان و حیوانات	تب زرد، طاعون، بیماری لایم، مalaria، هاری، ویروس زیکا
فلور حفاظتی نرم‌مال	پاکسازی موکوسیلیاری	نفوذ مستقیم	شیستوزوما
مجرای ادراری	ادرارکردن	اتصال و تکثیر موضعی میکروب‌ها	ویریوکلا، ژیاردها، شیگلا، سالمونلا، کمپیلوپاکتر پیلوفیروس، باکتری‌های پاتوژن خاص بسیاری از تک‌یاخته‌ها و کرم‌ها
سالم	سد اپی درمی / اپی تیلیا	برداشت به وسیله سولول‌های M	هپاتیت A، روتاویروس، نوروفیروس
کارکردها	کارکردها	کیست‌های و تخم‌های مقاوم به اسیدی	پوشش‌های خارجی میکروبی مقاوم
تروماتی	تروماتی	ترشحات اسیدی	صفراء و آنژیزیم‌های
ادرارکردن	ادرارکردن	صرف آنتی‌بیوتیک و سیع الطیف	کلستریدیوم دیفیسیل
پاکسازی موکوسیلیاری	پاکسازی موکوسیلیاری	اتصال و تکثیر موضعی میکروب‌ها	ویروس‌های آنفلوانزا
اپی تیلیا	ادرارکردن	فلج مژه‌ها توسط توکسین‌ها	هموفیلوس آنفلوانزا، مایکوپلاسما پنومونیه، بوردتلا پرتوزیس
ادرارکردن	ادرارکردن	مقاومت به کشنده‌گی توسط فاگوسیت‌ها	مایکوپاکتریوم توپرکلوز
اپی تیلیا	ادرارکردن	صرف آنتی‌بیوتیک	E. Coli
سالم	ادرارکردن	اتصال میکروبی و تکثیر موضعی	کاندیدا آلبیکانس
ادرارکردن	ادرارکردن	عفونت مستقیم / تهاجم موضعی	نایسیریا گنوره
تروماتی	ادرارکردن	ترومای موضعی	ویروس‌های هرپس، ویروس زیکا، تریونما پالیدوم
کارکردها	کارکردها		بیماری‌های منتقله از طریق تماس جنسی مختلف (مثل: ویروس پاپیلوم انسانی)

C) انتقال سلول به سلول. اکثر ویروس‌ها از این روش استفاده می‌کنند. برخی از ویروس‌ها با اتصال به سلول میزبان یا انتقال داخل اعصاب انتشار می‌یابند مثل هاری و ویروس واریسلا زوستر.

عواقب گسترش خونی پاتوژن‌ها به عوامل زیر بستگی دارد:

(A) قدرت ویرولانس ارگانیسم

(B) شدت عفونت

(C) الگوی کاشته‌شدن پاتوژن در بافت

کرم‌ها آنژیزیم‌های لیز کننده ترشح می‌کنند که باعث تخریب بافتی می‌شوند مثل استاف اورنوس که هیالورونیداز ترشح می‌کند و ماتریکس بین سلولی را تجزیه می‌کند.

(B) خون و لف: مثل پولیوویروس و HBV و باکتری‌ها و قارچ‌ها و تریپانوزوم و کرم‌ها که در خون منتشر می‌شوند.

(C) لکوسیت‌ها می‌توانند هرپس، HIV و مایکوپاکتریوم‌ها و لیشمانیا و توکسوسپلاسما را درون خود حمل کنند. پلاسمودیوم و بازیریا نیز در داخل گلولوں قرمز حمل می‌شوند.

حامگی باعث میکروسفالی و عوارض CNS می‌شود.  
انتقال در هنگام زایمان در مورد کترکتیویت گنوكوکی و کلامیدیایی رخ می‌دهد.  
همچنین انتقال در شیر مادر در مورد ویروس‌های HBV و HIV و CMV رخ می‌دهد.  
۹ - عفونت‌های زونوتیک یعنی بر اثر تماس با محصولات حیوانی و یا خود حیوانات مثل بروسلوز.

### بیماری‌زایی میکرووارکانیسم‌ها

عوامل عفونی از سه طریق باعث آسیب بافتی و عفونت می‌شوند.  
۱ - با اتصال به سلول‌های میزبان مستقیماً باعث مرگ سلول می‌شوند.  
۲ - توکسین آزاد می‌کنند که سلول‌ها را از بین می‌برند یا آنزیم‌هایی تولید می‌کنند که باعث تجزیه بافتی و آسیب عروقی و نکروز می‌شوند.  
۳ - باعث القاء پاسخ ایمنی میزبان می‌شوند که باعث آسیب بافتی می‌شود.

### مکانیسم آسیب ناشی از ویروس‌ها

ویروس‌ها برای بافت‌های خاصی تمایل دارند (تروپیسم) که تحت تأثیر فاکتورهای زیر است:  
۱ - **گیرنده میزبان برای ویروس**. مثلاً گلیکوپروتئین سلول‌های T و ماکروفاژها متصل می‌شود. همچنین پروتئاز میزبان باعث شکستن هماگلوتینین ویروس آنفلوانزا می‌شود.  
۲ - **نوع فاکتور رونویسی**. مثلاً ویروس JC که عامل لکوانسفالوپاتی است تنها در الیگومندرولگیاهای اعصاب مرکزی تکثیر می‌شود زیرا توالی‌های پیش‌برنده DNA فقط در سلول‌های گلیال فعال هستند و بیان ژن ویروسی را تنظیم می‌کنند.

۳ - **ویژگی‌های بافت‌ها**. محیط میزبان و دما اهمیت دارند. مثلاً انتروویروس‌ها در برابر هضم آنزیمی و صفرما مقاومند و در روده تکثیر می‌یابند یا رینوویروس‌ها در مجاری تنفسی فوکانی فعال هستند زیرا نیاز به درجه حرارت پایین‌تری دارند.

مکانیسم‌های آسیب سلول‌ها توسط ویروس‌ها عبارتند از:  
۱ - **اثرات سایتوپاتیک مستقیم ویروس**. یعنی ویروس با تولید آنزیم‌های تجزیه کننده یا پروتئین‌های سایتوکسیک و

(D) فاکتورهای ایمنی میزبان گاهی تظاهرات بیماری‌های عفونی در محلی دور از ورود میکروب رخ می‌دهد که عبارتند از:  
(A) آبله مرغان و سرخک از طریق تنفس وارد می‌شوند ولی باعث راش پوستی می‌شوند.  
(B) پولیوویروس از روده وارد شده ولی باعث فلچ می‌شود.  
(C) شیستوزوما مانسونی از پوست نفوذ کرده و باعث آسیب کبد و روده می‌شود.  
(D) شیستوزوما هماتوپیوم از پوست نفوذ کرده و باعث عفونت مثانه می‌شود.

(E) ویروس هاری از محل گرش حیوان از طریق انتقال رو به عقب در نورون‌های حسی به مغز منتقل می‌شود.

### راه‌های انتقال میکروب‌ها

۱ - پوست. فلور طبیعی پوست مثل استاف اورئوس و درماتوفیت در پوست ریزش کرده و دفع می‌شوند. HSV و تریونما پالیدوم از راه تناسلی منتقل می‌شوند.  
۲ - ترشحات دهانی مثل اوریون و CMV و هاری  
۳ - ترشحات تنفسی مثلاً در هنگام صحبت و عطسه و سرفه کردن

ویروس‌های آنفلوانزا در قطرات بزرگ تنفسی منتقل می‌شوند و بنا بر این مسافت کمی جابجا می‌شوند ولی مایکوباکتریوم توبرکلوز و آبله مرغان از طریق قطرات بسیار ریز تنفسی و با مسافت‌های طولانی جابجا می‌شوند.  
۴ - مدفع مثلاً شیگلا، ژیاردها، روتاویروس و هپاتیت A و همچنین سالمونلا انتریکا تیفی که در صفراء تجمع می‌یابد و از راه مدفع دفع می‌شود.

۵ - خون مثلاً در معتادان تزریقی یا انتقال خون یا اعمال جراحی یا از طریق بندپایان بی‌مهره. همچنین پلاسمودیوم و آرپوویروس‌ها با گرش حشرات منتقل می‌شوند.

۶ - ادرار مثل شیستوزوما هماتوپیوم که در وریدهای مثانه رشد کرده و تخمه‌ها را در ادرار دفع می‌کند.

۷ - مجاری تناسلی مثل عفونت‌های جنسی که از طریق پیش‌بازار و واژن و سرویکس و رکتوم و حلق گسترش می‌یابند.

۸ - انتقال عمودی از مادر به جنین یا نوزاد مثلاً عفونت سرخچه در سه ماهه اول باعث مالفورماسیون قلبی و عقب‌ماندگی ذهنی و آب مرواردید و کری نوزاد می‌شود ولی در سه ماهه سوم اثرات کمی دارد. همچنین عفونت زیکا در

مولکول‌های سطحی باکتری‌ها که باعث چسبندگی به سلول می‌شوند ادھرین نام دارند. مثلاً استریوتکوک پیوپ و اسید نیکوتئیک دارد که به فیبرونکتین و ماتریکس پروتئین F و اسید نیکوتئیک دارد که به فیبرونکتین و ماتریکس خارج سلولی می‌چسبند. برخی باکتری‌ها پروتئین فیلامان به نام پیلی دارند. مثلاً E.coli ها باید پیلی P داشته باشند که به Gal روی سلول اپیتلیوم ادراری ( $Gal\alpha_{1-4}$ ) متصل و ایجاد عفونت ادراری می‌کنند.

گونوکوک نیز پیلی دارد که اتصال به میزبان را واسطه می‌شود و تغییر در آنتیژن‌های پیلی‌ها باعث فرار گونوکوک از پاسخ ایمنی می‌شود.

### ۳- توکسین باکتریایی

توکسین‌ها دو نوعند: اندوتوكسین که اجزایی از خود سلول باکتری هستند و اگزوتوكسین که پروتئین‌های ترشح شده از باکتری هستند.

(A) اندوتوكسین. لیپوپلی‌ساکارید (LPS) است که جزء دیواره باکتری‌های گرم منفی است. LPS از اسید چرب زنجبیره طولانی شبیه لنگر به نام لیپید A و یک رشته مرکزی قنندی تشکیل شده است. یک زنجبیره کربوهیدراتی به نام آنتیژن O هم به قند مرکزی متصل است.

**نکته مهم:** آنتیژن O سروتیپ باکتری‌ها را تعیین می‌کند. لیپید A به CD14 روی لکوستیت‌ها متصل و این کمپلکس به گیرنده TLR4 متصل می‌گردد که سیگنال‌های التهاب ذاتی را تحریک می‌کند.

پاسخ میزبان به LPS تولید سایتوکاین‌ها است ولی اگر غلظت LPS بیش از حد باشد، سایتوکاین‌ها مثل TNF بیش از حد تولید شده و باعث شوک سپتیک و DIC می‌شوند.

(B) اگزوتوكسین‌ها به چند دسته تقسیم می‌شوند. (الف) آنزیم‌ها مثل پروتئاز و هیالورونیدازها و کواگلواز و فیبرینولیزین. مثلاً توکسین اکسفولیاتیو توسط استاف اورئوس تولید شده و باعث تخریب ایدرم می‌شود.

(ب) توکسین‌های A-B که پیامرسانی داخل سلولی یا مسیرهای تنظیمی را تغییر می‌دهند. جزء A زیر واحد فعال آنزیمی و جزء B زیر واحد اتصالی است.

باکتری‌هایی مثل ویریوکلرا، باسیلوس آنتراسیس و کورینه باکتریوم دیفتری از این نوع توکسین‌ها تولید می‌کنند.

مثلاً توکسین سیاخزم دو زیر واحد متفاوت A به نام فاکتور ادم (EF) و فاکتور کشنده (LF) دارد که بعد از اتصال به زیر واحد B وارد سلول می‌شوند و اثرات خود را القا می‌کنند.

القای آپوپتوز سلول میزبان را از بین می‌برد. مثلاً بولیوویروس مانع ساختن بروتئین‌های میزبان می‌شود و یا HSV باعث مهار ساخت DNA و mRNA می‌شود.

۲- **پاسخ‌های ایمنی ضد ویروس.** لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک برای دفاع علیه عفونت ویروسی اهمیت دارند اما می‌توانند باعث آسیب بافتی نیز شوند مثلاً هپاتیت B باعث تخریب سلول‌های کبد به وسیله سلول‌های T لنفوتوکسیک می‌شود.

۳- **تغییر شکل سلول‌های عفونی** مثلاً HPV و EBV باعث تغییر کنترل چرخه سلولی و مهار آپوپتوز و ایجاد جهش در سلول میزبان می‌شوند و در نتیجه باعث بقا و رشد سلول می‌گردند.

### مکانیسم آسیب ناشی از باکتری‌ها

۱- **ویرولانس باکتریایی**، یعنی توانایی باکتری در اتصال به میزبان و تهاجم و رهاکردن سوموم. ویرولانس از چند روش زیر تعیین می‌شود:

(A) ژن‌های ویرولانس که جزایر بیماری‌ای نام دارند مثلاً برخی گونه‌های سالمونلا باعث تب تیفوئید می‌شوند و برخی گاسترواتریت خفیف.

(B) پلاسمیدها (DNA) حلقوی کوچک مستقل و باکتریوفاژها (ویروس‌ها) عناصر ژنتیکی هستند که فاکتورهای ویرولانس مثل توکسین‌ها و آنزیم‌های عامل مقاومت آنتی‌بیوتیکی را حمل می‌کنند. مثلاً ژن کاربامیزاز روی پلاسمیدها بین باسیل‌های گرم منفی گسترش یافته و باعث مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌گردد.

(C) **دربافت اکثریت ژن‌ها**. یعنی گونه‌های مختلف به طور هماهنگ یک ژن بزرگ را بیان می‌کنند که در نتیجه این ژن‌های خاص در غلظت بالا باعث ویرولانس می‌شوند. این امر به باکتری‌ها اجازه رشد در مکان‌هایی مثل آبسه یا پنومونی را می‌دهد. مثلاً استاف اورئوس به طور هماهنگ فاکتور ویرولانس را بر اثرش پیتیدهای خود القا کنده تنظیم می‌کند.

(D) **بیوفیلم‌ها**. باکتری‌ها در یک لایه چسبناک پلی‌ساکاریدهای خارج سلولی زندگی می‌کنند که به بافت‌های میزبان یا وسایلی مثل کاترها و مفاصل مصنوعی می‌چسبند، این بیوفیلم‌ها باکتری‌ها را از دسترس ایمنی دور می‌کنند. تشکیل بیوفیلم در اندوکاردیت عفونی و عفونت‌های مفاصل مصنوعی و عفونت تنفسی در فیروز کیستیک اهمیت دارد.

۲- **چسبندگی باکتری به سلول میزبان**

## روش‌های فرار از ایمنی توسط میکروب‌ها

- ۱- **تغییر آنتی‌ژن:** مثلاً پایداری کم RNA پلی‌مراز ویروس در HIV و آنفلوانزا یا مرتب کردن مجدد ژنوم ویروس در آنفلوانزا باعث تغییر آنتی‌ژنی ویروس می‌شود. بورلیا هم از طریق بازآرایی ژن، آنتی‌ژن‌های سطحی خود را تغییر می‌دهد. تریپانوزوما ژن‌های زیادی برای آنتی‌ژن سطحی خود (VSG) دارند که بیان آن را تغییر می‌دهند. همچنین پنوموکوک دارای سروتایپ‌های گوناگون است که پلی‌ساکارید کپسولی متفاوت دارند.
- ۲- **تغییر پروتئین سطحی:** پیتیدهای ضد میکروبی میزبان شامل دیفنسین و کاتلیسیدین و تروموبسیدین هستند. شیگلاها و استاف اورئوس با ایجاد مولکول‌های سطحی مانع از اتصال پیتیدهای ضد میکروبی میزبان می‌شوند و یا این پیتیدها را غیرفعال می‌کنند.
- ۳- **غله بر آنتی‌بادی‌ها و کمپلمان:**
  - باکتری‌های داخل سلولی مثل مایکوباکتریوم توبرکلوز با فعل کردن مسیر فرعی کمپلمان پاسخ کمپلمان را تغییر می‌دهند و کمپلمان‌ها باکتری‌ها را برداشته و وارد منویت‌ها می‌کنند و به این ترتیب باکتری در داخل ماکروفاژ زنده مانده و تکثیر می‌شود.
  - باکتری‌های مثل شیگلا و E.coli مهاجم و سالمونلا تیفی و مایکوباکتریوم لپر و مایکوباکتریوم توبرکلوز از داخل سلول به عنوان مخفیگاه استفاده می‌کنند.
  - لیپستراپا مونوپیتوژن اسکلت سلولی را دستکاری کرده و مستقیماً از سلول به سلول انتشار می‌یابد.

- ۴- **مقاومت در برابر فاگوسیتوز و کشنندگی در فاگوزوم‌ها**
  - کپسول کربوهیدراتی مسطح پنوموکوک و هموفیلوس آنفلوانزا و مننگوکوک مانع از فاگوسیتوز آنها توسط نوتروفیل‌ها می‌شود.
  - پروتئین‌های سطحی مثل پروتئین A استاف اورئوس و پروتئین M استریتوکوک پیوژن باعث مهار فاگوسیتوز می‌گردد.
  - مایکوباکتریوم توبرکلوز اتصال فاگوزوم با لیزوزوم را مهار می‌کند و باکتری می‌تواند در داخل ماکروفاژ زنده بماند.
  - همچنین لزیونلا یک پروتئین ایجاد کننده مغذی به نام لیسترولیزین O و دو فسفولیپاز تولید می‌کند که غشای فاگوزوم را تجزیه می‌کنند و از تخریب درون ماکروفاژ جلوگیری می‌کنند.
  - لزیونلا پروتئین‌هایی ترشح می‌کند که GTP‌های کوچک را تنظیم می‌کند و پیام‌های داخل سلول را تغییر می‌دهند.

ج) سوبرآنتی‌ژن‌ها باعث تحریک تعداد بسیار زیادی از لنفوسیت‌های T و تولید بیش از حد سایتوکاین‌ها می‌شوند و در نتیجه SIRS رخ می‌دهد. مثلاً آن استاف اورئوس و استریتوکوک پیوژن هستند که باعث سندرم شوک توکسیک می‌شوند.

## (د) نوروتوكسین‌ها

- ۱- **مثلاً توسط کلستریدیوم تنانی و کلستریدیوم بوتولینوم تولید** و مانع رهاشدن نورون‌ترانسیمیترها می‌شوند و فلچ ایجاد می‌کنند. این سومو باعث مرگ نورون نمی‌شوند. کزان و بوتولینوم باعث فلچ قفسه سینه و دیافراگم می‌شوند.
- ۲- **ه) انتروتوكسین‌ها.** مثلاً استاف اورئوس تهوع و استفراغ ایجاد می‌کند، ویریو کلرا اسهال آبکی حجمی و کلستریدیوم دیفیسیل اسهال خونی ایجاد می‌کند.

## اثرات آسیب‌سان پاسخ‌های ایمنی میزبان

پاسخ ایمنی میزبان می‌تواند باعث آسیب بافتی شود. مثلاً های آن عبارتند از:

- ۱- **التهاب گرانولوماتو** مثلاً مایکوباکتریوم توبرکلوز افزایش حساسیت تأثیری و تشکیل گرانولوم می‌دهد و باعث نکروز پنیری و فیروز می‌شود.
- ۲- **التهاب وابسته به T** مثلاً آسیب ناشی از HBV و HCV که باعث آسیب بافت کبد می‌شود. عمدتاً به دلیل پاسخ ایمنی است.
- ۳- **التهاب ایمنی ذاتی:** در اینجا گیرنده‌های شناسایی الگو (PRR) به الگوهای مولکولی پانوژن‌ها (PAMP) متصل و سیستم ایمنی را فعال کرده و باعث آسیب سلول میزبان می‌شوند.
- ۴- **ایمنی هومورال.** مثلاً گلومرولونفریت پس از عفونت استریتوکوک پیوژن که در اینجا آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن استریتوکوکی تشکیل کمپلکس‌های ایمنی می‌دهند که در گلومرول‌های کلیه رسوب می‌کنند.
- ۵- **بیماری‌های التهابی مزمن.** مثلاً در بیماری التهابی روده رخداد اولیه نقص ابی‌تیلیوم روده است که باعث ورود باکتری‌ها و برخورد آنها با سیستم ایمنی می‌شود.
- ۶- **سرطان.** مثلاً ویروس HBV و HCV و باکتری هلیکوباکتر پیلوری ناقل انکوژن نیستند، بلکه با القاء التهاب مزمن و بازسازی بافتی باعث زمینه‌سازی سرطان می‌شوند.

جدول ۹-۷. مکانیسم‌های تغییر آنتی‌ژنی

مکانیسم	مثال	عامل (عوامل)	بیماری
میزان چهش زیاد		HIV	AIDS
دوباره مرتب‌کردن ژنتیکی <sup>۱</sup>	ویروس آنفلوآنزا	ویروس آنفلوآنزا	آنفلوآنزا
بازآرایی ژنتیکی (مثل: نوترکیبی ژن، تغییر ژن، وارونگی مکان خاص)	ویروس آنفلوآنزا	ویروس آنفلوآنزا	آنفلوآنزا
	روتاویروس	روتاویروس	اسهال
تغییر سروتیپ‌ها	بورلیا بورکدورفری	بورلیا بورکدورفری	بیماری لایم
	نایسپریا گونوره	نایسپریا گونوره	گونوره
	گونه‌های تریپانوزوما	گونه‌های تریپانوزوما	بیماری خواب آفریقایی
	گونه‌های پلاسمودیوم	گونه‌های پلاسمودیوم	مالاریا
	رینوویروس‌ها	رینوویروس‌ها	سرماخوردگی
	استرپتوکوک پنومونیه	استرپتوکوک پنومونیه	پنومونی، منزیت

1. Genetic reassortment

می‌دهند که به عنوان طعمه برای گیرنده‌های مهاری سلول NK هستند. هرپس ویروس‌ها می‌توانند MHC-II را نیز تجزیه کنند و باعث اختلال در عرضه آنتی‌ژن به سلول T یاریگر CD4<sup>+</sup> می‌شوند.

- ویروس HIV هم می‌تواند سلول‌های T و ماکروفازها و سلول‌های دندربیتیک را آلوده کند و مستقیماً عملکرد آنها را مختل نماید.

۵- فرار از اینفلامازوم  
اینفلامازوم جزء پاسخ ایمنی ذاتی است و باعث فعال شدن کاسپازها و تولید IL-1 و IL-18 می‌شود و شکلی از مرگ سلولی به نام پیروپتوز را القا می‌کند.

- یرسینیا و سالمونلا پروتئین‌هایی ترشح می‌کنند که اینفلامازوم را مهار می‌کنند و باعث مهار کاسپاز و ساینوتکاین‌ها می‌شوند.

#### ۶- شکست مسیرهای ایترفرون توسط ویروس‌ها

ویروس‌ها استراتژی‌های متعددی برای مقابله با ایترفرون‌ها پیدا کرده‌اند. مثلاً برخی ویروس‌ها همولوگ گیرنده IFN تولید می‌کنند که به ایترفرون متصل شده و آن را مهار می‌کند.

RIG-1 یک گیرنده سیتوپلاسمی ویروس‌های RNA دورشتهای داخل سلولی است. RIG-1 پیام‌سانی به وسیله گیرنده IFN را مهار می‌کند و مسیر پایین‌دست ایترفرون را مسدود می‌کند و بر دفاع میزان غلبه می‌کند. همچنین برخی ویروس‌ها مهار کننده‌های ساینوتکاین و کموکاین تولید می‌کنند.

#### ۷- کاهش شناسایی ویروس توسط سلول T

- ویروس‌های DNA دار مثل HSV و CMV و EBV به پروتئین‌های MHC-1 متصل شده و عرضه آنها را تغییر می‌دهند و مانع پاسخ سلول‌های T سیتوتوکسیک می‌شوند.

- هرپس ویروس‌ها همولوگ‌های MHC-1 را بروز

#### الگوهای پاسخ التهابی به عفونت‌ها

نوع تعامل بین میکروب و میزان ویژگی‌های بافت‌شناسی پاسخ به میکروب را تعیین می‌کند. ۵ نوع الگوی اصلی بافت‌شناسی وجود دارد.

نوع چرکی قبلاً در فصل ۳ آورده شده است. ۴ نوع دیگر عبارتند از:

#### ۱- التهاب تک‌هسته‌ای و گرانولوماتoz

ارتشاح بینایی می‌شود با غلبه سلول‌های تک‌هسته‌ای نمای تمام فرآیندهای التهابی مزمن است ولی گاهی در پاسخ خاد به ویروس‌ها و باکتری‌های داخل سلولی و انگل‌های داخل سلولی دیده می‌شود. اسپیروکت‌ها و کرم‌ها نیز باعث التهاب مزمن می‌شوند.

فراران می‌شوند. همچنین اگزوتوكسین کورینه باکتریوم دیفتریه باعث نکروز اپی‌تیلیوم حنجره و تشکیل یک گشای کاذب از سلول‌های نکروتیک در یک اگزودای فیرینی می‌شود و می‌تواند منجر به خفگی گردد.

### ۴- التهاب مزمن و اسکار

التهاب مزمن در بسیاری از عفونت‌ها می‌تواند با ترمیم کامل بهبود یابد یا اینکه منجر به اسکار شود.

#### ریفت‌شناسی

- تخم‌های شیستوزوما باعث فیروز شیبیه انتهای پیپ در کبد یا فیروز مثانه می‌شوند.  
 - مایکوباکتریوم توبرکلوز باعث پریکاردیت فشارنده فیروزی می‌گردد.

عفونت مزمن HBV می‌تواند باعث تشکیل تیغه‌های فیروزی متراکم و سیرروز کبدی شود.

**نکته مهم:** معمولاً در پاسخ به عفونت چندین نوع واکنش رخ می‌دهند. مثلاً در ریه بیمار ایدزی، عفونت CMV باعث تغییرات سیستولیتیک می‌شود و هم‌زمان عفونت پنوموسیستیس باعث التهاب بینایینی می‌گردد.

**نکته مهم:** در افراد دچار نقص ایمنی، عدم وجود پاسخ‌های التهابی میزبان باعث احتمال تشکیل نشدن این واکنش‌ها می‌شود.

### عفونت در افراد دچار نقص ایمنی ارثی

۱- بیماران با کمبود آنتی‌بادی مثل آکامالوبولینمی وابسته به X عفونت‌های باکتریایی شدید خارج سلولی و عفونت‌های ویروسی مثل روتاویروس و انتروویروس می‌گیرند.

۲- بیماران دچار نقص سلول T مستعد عفونت با پاتوژن داخل سلولی و انگل‌ها و ویروس‌ها هستند.

۳- بیماران دچار نقص اجزای اولیه کمپلمان مستعد باکتری‌های کپسول‌دار مثل پنوموکوک هستند.

۴- بیماران دچار نقص اجزای انتهایی کمپلمان مستعد عفونت نایسربایی هستند.

۵- نقص در نوتروفیل‌ها باعث عفونت استاف اورئوس، باکتری‌های گرم منفی و قارچ‌ها می‌شود.

۶- بیماران دچار جهش در مولکول‌های پایین‌دست TLR مستعد ابتلا به پنوموکوک هستند.

#### ریفت‌شناسی

در عفونت HBV لنفوسيت‌ها غالبدن. در عفونت‌های کرمی اوزینوفیل‌ها غالبدن. در ضایعات سیفیلیسی اولیه و ثانویه پلاسماسل‌ها غالبدن.

التهاب گردن‌لوماتوز با تجمع ماکروفاژهای بزرگ به نام سلول اپی‌تیلیئید مشخص می‌شود که به هم متصل شده و سلول غول آسا را تشکیل می‌دهند. گاهی نکروز پنیری وجود دارد. این واکنش در مایکوباکتریوم توبرکلوز، هیستوپلاسمای پسولاتوم و تخم شیستوزوما دیده می‌شود که در برابر نابودی مقاومند.

### ۲- واکنش سایتوپاتیک - پرولیفراتیک

این نوع معمولاً در ویروس‌ها ایجاد می‌شود و نکروز سلولی یا تکثیر سلولی دیده می‌شود و سلول‌های التهابی کمی وجود دارند.

#### ریفت‌شناسی

برخی ویروس‌ها مثل هرپس ویروس یا آدنوویروس در داخل سلول تکثیر می‌شوند و انکلوزیون ایجاد می‌کنند.

در برخی ویروس‌ها مثل سرخک و هرپس سلول‌های آلوه به هم متصل و سلول چند هسته‌ای به نام پلی‌کاربون تشکیل می‌دهند.

گاهی آسیب سلول‌های موضعی پوست باعث جداسدن سلول‌های اپی‌تیلیوم و تشکیل تاول می‌شود. برخی ویروس‌ها می‌توانند در اپی‌تیلیوم تکثیر شوند مثل HPV که زگیل ایجاد می‌کند و یا مولوسکوم کوتتاژیوزم که پاپول ناف‌دار ایجاد می‌کند.

### ۳- نکروز بافتی

کلستردیوم پرفیتیس و برخی دیگر از میکروب‌ها سوم قدرتمندی تولید و باعث نکروز بافتی شدید می‌شوند.

#### ریفت‌شناسی

در اینجا التهاب کم است و در نواحی نکروتیک از هم گسیختگی و از دست رفتن بازوفیلی هسته و حفظ حدود سلولی دیده می‌شود. کلستردیومها معمولاً در اثر ترومای نافذ یا عفونت روده وارد بافت عضلانی می‌شوند. انتاموا هیستولیتیکا باعث زخم کولون و آبسه کبدی همراه با تخریب بافتی گسترد و نکروز می‌عانی، بدون وجود التهاب می‌شود. گاهی ویروس‌ها باعث ایجاد نکروز گسترد و التهاب می‌شوند. به عنوان مثال HSV در لوب‌های تمپورال مغز و HBV در کبد باعث نکروز و التهاب

- با باکتری‌های کپسول دار مثل پنوموکوک می‌شود.
- ساختگی‌ها پوست را تخریب می‌کنند و باعث عفونت با سودومونا آئروژینوزا می‌شوند.

### ریفت‌شناسی

در افراد دچار نقص نوتروفیل و کمپلمان و آنتی‌بادی عفونت‌های باکتریایی بدون ارتشاح نوتروفیل دیده می‌شود.

عفونت ویروسی در افراد دچار نقص ایمنی پاسخ تک‌هسته‌ای ایجاد نمی‌کند ولی اثرات سایتوپاتیک ویروس‌ها (مثل اتصال سلولی یا انکلوزیون) دیده می‌شوند.

در بیماران دچار نقص ایمنی، ارگانیسم‌هایی که در حالت طبیعی گردنی‌لوم ایجاد می‌کنند مثل مایکوباکتریوم آویوم، قادر به ایجاد گردنی‌لوم نیستند.

۷- پاسخ‌های مختل TLR3 با انسفالیت HSV در کودک همراه است.

۸- نقص ارثی در IL-17 یا TH17 (مانند جهش در ژن STAT3) با کاندیدیاز پوستی مخاطی مزمن همراه است.

### عفونت در نقص ایمنی اکتسابی

مهم‌ترین عامل نقص ایمنی اکتسابی ایدز است که لنفوسیت‌های T  $CD4^+$  را از بین می‌برد و باعث انواع عفونت می‌شود. علل دیگر شامل داروهای شیمی‌درمانی و سرکوب کننده ایمنی و همچنین بیماری‌های ارتشاحی مغز استخوان مثل لوسی هستند.

- افراد مبتلا به فیروز کیستیک و اختلال در پاکسازی تنفسی معمولاً دچار سودومونا می‌شوند.
- فقدان عملکرد طحال در آنما داسی شکل باعث عفونت

